MANUAL DIAGNÓSTICO EM SAÚDE DA MULHER

Gustavo Arantes Rosa Maciel
Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva
ORGANIZADORES

fleury medicina e saúde



MANUAL DIAGNÓSTICO EM SAÚDE DA MULHER

MANUAL DIAGNÓSTICO EM SAÚDE DA MULHER

Organizadores

Gustavo Arantes Rosa Maciel

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva





Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editoras: Eliane Usui, Juliana Waku
Produção editorial: Juliana Waku

Capa: Ricardo Yoshiaki Nitta Rodrigues
Projeto gráfico e diagramação: Anna Yue
Ilustrações: Sirio José Braz Cançado

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Manual diagnóstico em saúde da mulher / Gustavo Arantes Rosa Maciel, Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva, [organizadores]. – Barueri, SP : Manole, 2015.

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-85-204-4069-8

1. Ginecologia - Manuais 2. Ginecologia endócrina 3. Internos e residentes (Medicina) – Manuais 4. Oncologia I. Maciel, Gustavo Arantes Rosa. II. Silva, Ismael Dale Cotrim Guerreiro da.

CDD-618
14-08022 NLM-WQ 100

Índices para catálogo sistemático
1. Ginecologia : Manuais:
Medicina 618

Editora Manole Ltda.
Av. Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br
info@manole.com.br

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

ORGANIZADORES

Gustavo Arantes Rosa Maciel

Livre-docente em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pesquisador do Laboratório de Ginecologia Estrutural e Molecular (LIM58) da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assessor em Ginecologia e Biologia Molecular do Grupo Fleury.

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

Livre-docente em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo. Professor-adjunto do Departamento de Ginecologia e Coordenador do Laboratório de Ginecologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo. Médico Assessor em Ginecologia e Biologia Molecular do Grupo Fleury.

AUTORES

Ana Carolina Silva Chuery

Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutoranda do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo. Médica do Núcleo de Prevenção em Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo. Médica dos Setores de Colposcopia e de Relacionamento Médico do Grupo Fleury.

Ana Luisa Alencar de Nicola

Especialista em Ultrassonografia pelo Centro de Treinamento em Ultrassonografia de São Paulo. Professora da Pós-graduação em Ultrassonografia do Instituto de Pesquisa e Ensino em Radiologia, Medicina Diagnóstica e Terapêutica. Médica do Setor de Ultrassonografia do Grupo Fleury.

Ana Paula Carvalhal Moura

Especialista em Diagnóstico por Imagem pelo Hospital Sírio-Libanês. Médica radiologista do Hospital Sírio-Libanês. Médica do Setor de Ultrassonografia do Grupo Fleury.

Carolina dos Santos Lázari

Especialista em Infectologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assessora em Infectologia do Grupo Fleury.

Celso Francisco Hernandes Granato
Livre-docente em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo. Chefe da Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo. Diretor Clínico do Grupo Fleury.

Daniel Suslik Zylbersztejn
Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo. Médico do Setor Integrado de Reprodução Humana da Universidade Federal de São Paulo. Médico do Setor de Análise Seminal do Grupo Fleury.

Fábio Ferro Rodrigues
Especialista em Urologia pela Faculdade de Medicina do ABC. Professor-assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC. Médico do Setor de Urologia do Grupo Fleury.

Flavia Balbo Piazzon
Especialista em Pediatria e Genética pela Universidade Federal de São Paulo. Doutoranda do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica colaboradora da Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica do Setor de Genética Molecular do Grupo Fleury.

Giselle Guedes Netto de Mello
Doutora em Radiologia pela Universidade Federal de São Paulo. Médica responsável pelo Setor de Mama da Universidade Federal de São Paulo. Gestora médica do Centro Diagnóstico do Grupo Fleury.

Gustavo Arantes Rosa Maciel
Livre-docente em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pesquisador do Laboratório de Ginecologia Estrutural e Molecular (LIM58) da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assessor em Ginecologia e Biologia Molecular do Grupo Fleury.

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva
Livre-docente em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo. Professor-adjunto do Departamento de Ginecologia e Coordenador do Laboratório de Ginecologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo. Médico Assessor em Ginecologia e Biologia Molecular do Grupo Fleury.

Jorge Luiz Mello Sampaio
Doutor em Infectologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Microbiologia pela Universidade Federal de São Paulo. Professor de Microbiologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Médico Assessor em Microbiologia do Grupo Fleury.

José Carlos Truzzi
Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo. Coordenador do Setor de Urologia do Grupo Fleury.

José Gilberto Henriques Vieira
Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo. Professor Afiliado da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo. Médico Assessor em Endocrinologia do Grupo Fleury.

Luciana Carla Longo e Pereira
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica do Setor de Medicina Fetal do Grupo Fleury.

Luciana Pardini Chamié
Doutora em Radiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica diretora da Chamié Imagem da Mulher. Médica do Setor de Imagem do Grupo Fleury.

Luciano Fernandes Chala

Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Radiologista do Grupo de Imagem Mamária do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Médico do Setor de Imagem Mamária do Grupo Fleury.

Marcia Mayumi Aracava

Mestre em Oncologia pela Fundação Antonio Prudente (Hospital A. C. Camargo). Coordenadora do Setor de Imagem Mamária do Grupo Fleury.

Marcos de Paula Freire

Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo. Médico do Setor de Urologia do Grupo Fleury.

Maria Izabel Chiamolera

Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo. Médica do Laboratório de Endocrinologia Molecular e Translacional da Universidade Federal de São Paulo. Médica Assessora em Endocrinologia do Grupo Fleury.

Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

Livre-docente em Obstetrícia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor-associado do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador do Setor de Medicina Fetal do Grupo Fleury.

Miguel Jorge Neto

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Setor de Uroginecologia do Hospital Pérola Byington. Médico dos Setores de Urodinâmica, de Colposcopia e de Peniscopia do Grupo Fleury.

Milena Gurgel Teles Bezerra

Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assessora em Endocrinologia do Grupo Fleury.

Monica Stiepcich

Doutora em Oncologia pela Fundação Antonio Prudente (Hospital A. C. Camargo). Professora de Patologia do curso de Medicina da Universidade São Camilo. Médica do Setor de Patologia do Grupo Fleury.

Nairo Massakazu Sumita

Doutor em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Colaborador da Disciplina de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assessor em Bioquímica Clínica do Grupo Fleury.

Paola Emanuela Poggio Smanio

Doutora em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo. Chefe da Seção de Medicina Nuclear do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médica dos Setores de Cardiologia e de Medicina Nuclear do Grupo Fleury.

Patrícia De Luca

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Leonor Mendes de Barros. Coordenadora dos Setores de Colposcopia e de Histeroscopia do Grupo Fleury.

Paula Faggion

Mestre em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo. Médica do Setor de Imagem Mamária do Grupo Fleury.

Rosa Paula Mello Biscolla

Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo. Médica Assessora em Endocrinologia do Grupo Fleury.

Rui Monteiro de Barros Maciel

Livre-docente em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo. Professor Titular da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo. Médico Assessor em Endocrinologia e Diretor de Cultura Organizacional do Grupo Fleury.

Sergio Setsuo Maeda

Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo. Médico da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo. Médico do Setor de Densitometria Óssea do Grupo Fleury.

SUMÁRIO

PREFÁCIO

É com muita alegria que prefaciamos o *Manual Diagnóstico em Saúde da Mulher* do Fleury Medicina e Saúde, editado pelos Professores Gustavo Rosa Arantes Maciel e Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva, com capítulos escritos por diversos especialistas do Fleury Medicina e Saúde.

Este Manual retrata a visão e a prática do Fleury em seus quase 90 anos de existência: oferecer ao colega médico uma assessoria médica qualificada e disponível e, às suas pacientes, métodos diagnósticos atualizados e validados, com acolhimento por profissionais bem treinados numa ampla rede de unidades.

Nosso desafio é revisar constantemente este conteúdo, com o compromisso de manter esta fonte de informação permanentemente atualizada. Para tal, incentivamos os colegas a contribuírem com sugestões e comentários para as futuras edições deste Manual.

Rui Monteiro de Barros Maciel e José Gilberto Henriques Vieira
Assessores Médicos, Fleury Medicina e Saúde

APRESENTAÇÃO

Caro(a) colega,

É com imensa satisfação que lhe apresentamos a primeira edição do *Manual diagnóstico em saúde da mulher*, uma publicação que reproduz a significativa experiência e expertise do Fleury em décadas de atuação em medicina diagnóstica.

Os capítulos foram escritos por médicos do Fleury, buscando transmitir informações práticas importantes para orientar a avaliação e o diagnóstico em diferentes situações clínicas da saúde da mulher.

O conteúdo, dividido em quatro seções, aborda os principais temas no campo da endocrinologia feminina, da ginecologia geral e da oncologia genital e mamária, além de responder a questões genéricas da saúde feminina. Assim, contempla não apenas doenças ginecológicas, mas também alguns aspectos clínicos importantes, de forma a orientar a aplicação dos testes diagnósticos nessa população.

Esperamos que este manual possa ajudar você em sua prática clínica.

Atenciosamente,

Jeane Tsutsui
Diretora Executiva Médica, Técnica e de Atendimento
Grupo Fleury

SEÇÃO 1

ENDOCRINOLOGIA FEMININA

1 TRANSTORNOS DA PUBERDADE

Maria Izabel Chiamolera

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A puberdade é o período de transição da infância para a vida adulta e compreende todo o processo que leva à maturação dos caracteres sexuais e da capacidade reprodutiva. Para que a puberdade ocorra sem intercorrências, é necessário o correto funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. O controle hormonal desse eixo permanece quiescente durante a infância e, no início da puberdade, os neurônios produtores de GnRH (hormônio liberador das gonadotrofinas) no hipotálamo começam a produzir esse hormônio de maneira pulsátil, ocorrendo com isso o estímulo à produção de gonadotrofinas (hormônio luteinizante, LH, e hormônio folículo estimulante, FSH) pelas células gonadotróficas hipofisárias. As gonadotrofinas, por sua vez, levam à maturação gonadal e à produção de esteroides pelo ovário.

A idade de início e a sequência de eventos da puberdade podem apresentar variação entre indivíduos, mas, de maneira geral, seguem um padrão determinado, de acordo com a seguinte ordem: telarca (aparecimento de mamas); pubarca, (aparecimento dos pelos pubianos) e menarca, a primeira menstruação. O fator ou fatores que determinam o início da puberdade ainda é algo que não foi totalmente esclarecido, mas é sabido que a idade de início da puberdade é influenciada por fatores genéticos, de etnias, condições de saúde geral e aspectos socioambientais.

Classicamente, considera-se a idade de 8 anos para o início da puberdade e 13 anos como a idade limite para o início da puberdade, particularmente a telarca. Muito tem se discutido sobre as idades limites

para a puberdade feminina, mostrando que existe um padrão de redução de idade observada em algumas populações, como a dos Estados Unidos, além de ser observada uma menor idade para início da puberdade em meninas afro-americanas.

Duas grandes alterações podem ocorrer durante a transição da infância para a vida adulta: a puberdade precoce e o atraso puberal; uma série de etiologias estão associadas a essas duas condições.

DEFINIÇÕES, EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

Puberdade precoce pode ser definida como o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade nas meninas. Um critério adicional é a ocorrência da menarca antes dos 9 anos.

A puberdade precoce pode acometer cerca de 0,2% das meninas e a etiologia da puberdade precoce pode ser dividida entre central ou GnRH dependente, ou periférica e GnRH independente, dependendo da origem do estímulo hormonal.

QUADRO 1 Etiologias da puberdade precoce

Puberdade precoce central ou GnRH dependente	Puberdade precoce periférica ou GnRH independente
Idiopática	Síndrome de McCune-Albright
Lesões adquiridas do SNC: paralisia cerebral, hidrocefalia, irradiação de SNC, traumas, lesões granulomatosas, cisto subaracnóideo, tumores de SNC (astrocitoma e outros)	Tumores ovarianos secretores de estrogênio
Hamartoma hipotalâmico	Cisto ovariano
Neurofibromatose tipo 1	Tumor adrenal produtor de estrogênio
Mutações com ganho de função da kisspetina ou do receptor da kisspeptina	Exposição a estrogênio exógeno
	Hipotiroidismo primário

SNC: sistema nervoso central.

O atraso puberal é definido pela ausência de aparecimento de caracteres sexuais secundários em meninas maiores de 13 anos, ou naquelas meninas que começaram a puberdade na idade adequada, mas não cumpriram todas as etapas.

O atraso puberal pode ser dividido em atraso constitucional do crescimento e desenvolvimento, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipogonadismo hipergonadotrófico, conforme a etiologia.

QUADRO 2 Etiologias do atraso puberal

Atraso constitucional do crescimento e desenvolvimento	Hipogonadismo hipogonadotrófico	Hipogonadismo hipergonadotrófico
Variação do normal Puberdade ocorre depois dos 13 anos em meninas Baixa estatura, atraso do desenvolvimento sexual e estirão puberal tardio e atenuado	Lesões de SNC: tumores, radioterapia, malformações, processos inflamatórios, traumas, lesões vasculares	Síndrome de Turner
	Deficiência isolada de gonadotrofina (causas genéticas) – síndrome de Kallmann Síndromes genéticas diversas	Falência ovariana primária Irradiação Terapia citotóxica
	Causas diversas: doença crônica, desnutrição, anorexia nervosa, exercícios extenuantes, amenorreia psicológica	Mutações dos genes dos receptores do LH e do FSH

FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante; SNC: sistema nervoso central.

ROTEIRO DIAGNÓSTICO

Passo 1

- Anamnese e exame físico: história referente a crescimento linear, ganho de peso, presença ou não de início de apresentação de caracteres sexuais secundários, alterações olfatórias, sintomas neurológicos, traumas, hábitos alimentares, intensidade e frequência de ativi-



FIGURA 1 Estádios de Tanner.

dade física, história familiar de atraso puberal e presença de doenças crônicas e tratamentos anteriores (radioterapia, quimioterapia ou cirurgias). Exame físico: avaliação de mamas e pilificação (auxílio da classificação de Tanner). Mensurar estatura e peso, plotar em curva de crescimento padronizada e calcular o canal de crescimento familiar (altura alvo = média da altura dos pais (cm) – 7,5 cm).

Passo 2

- Dosagens hormonais: LH, FSH, estradiol, TSH, T4 livre e prolactina (para atraso puberal).
- Androgênios adrenais e testosterona no caso da pubarca precoce.
- Ultrassonografia pélvica.
- Raio X de idade óssea para avaliação de maturação óssea e previsão de estatura final.

Passo 3 – exames especializados

- Cariótipo (banda G) (especialmente em meninas com baixa estatura, diagnóstico de síndrome de Turner).
- Ressonância magnética – de hipófise/pelve/abdome.
- Teste dinâmicos (teste do GnRH e de reserva hipofisária) – se necessários.

DICAS/COMENTÁRIOS

Na puberdade precoce, muitas vezes, o mais importante é a velocidade da progressão dos sinais de puberdade, por isso é recomendada cautela no diagnóstico. A concentração basal de LH acima de 0,6 U/L pode ser suficiente para estabelecer o diagnóstico de puberdade precoce central.

No atraso puberal, nenhum teste de avaliação hormonal é capaz de diferenciar o atraso constitucional do crescimento e desenvolvimento e

o hipogonadismo hipogonadotrófico, por isso, muitas vezes, o acompanhamento clínico é de fundamental importância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speroff LFM. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Brito VN, Freitas KCM, Costa EMF, Latronico AC, Mendonça BB. Puberdade normal, precoce e atrasada. In: Saad MJA, Maciel RM, Mendonça BB. Endocrinologia. 1.ed. São Paulo: Atheneu; 2007.
3. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008;358:2366-76.
4. Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. N Engl J Med. 2012;366:443-53.

2 AMENORREIA

Gustavo Arantes Rosa Maciel

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A amenorreia é a ausência ou interrupção anormal da menstruação. É um sintoma, não uma doença. Envolve anormalidades neuroendócrinas, anatômicas, genéticas, sistêmicas ou psiquiátricas.

Amenorreia primária: ausência de menstruação até os 14 anos sem desenvolvimento de caracteres sexuais ou até os 16 anos com desenvolvimento de caracteres sexuais.

Amenorreia secundária: ausência de menstruação por 3 ciclos (previamente identificados) ou por 6 meses.

Criptomenorreia: ou falsa amenorreia, é a falta de exteriorização do fluxo menstrual, por um obstáculo ao seu escoamento.

EPIDEMIOLOGIA

Acomete 3 a 4% da população feminina. As causas mais prevalentes são:

- Anovulação.
- Amenorreia hipotalâmica.
- Hiperprolactinemia.
- Insuficiência ovariana primária.

ROTEIRO DIAGNÓSTICO

Passo 1

- Anamnese e exame físico (anormal em 15% das amenorreias primárias).
- Mamas, genitália externa e interna/ultrassonografia pélvica e abdominal.
- Causas fisiológicas e medicamentosas devem ser afastadas: gravidez, lactação, menopausa.

Passo 2

- Exclusão de gravidez: gonadotrofina coriônica humana (HCG) quantitativa.
- Exclusão de uso de medicamentos que possam interferir no ciclo menstrual.
- Função tiroidiana: dosagem de TSH e T4 livre.
- Hiperprolactinemia: prolactina.

Passo 3

- Teste com progesterona: pode ser útil para comprovação de quadros de anovulação crônica. Causas de anovulação devem ser pesquisadas. O teste é feito com administração oral de acetato de medroxiprogesterona 10 mg por 10 dias. É positivo quando houver sangramento genital entre 3 e 5 dias.

Passo 4

- Dosagem de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH).
- Estradiol.
- Testosterona (especialmente nos distúrbios do desenvolvimento sexual XY).

Passo 5 – exames especializados

- Cariótipo (banda G).
- Ressonância magnética – de hipófise/pelve/abdome.
- Testes dinâmicos – se necessários.
- Histeroscopia – se suspeita de causa endometrial.
- Laparoscopia.

DICA/COMENTÁRIOS

Nos casos de malformações müllerianas, avaliar também malformações do sistema urinário. Nos casos de amenorreia primária por disgenesia gonadal ou síndrome de Turner, a avaliação de defeitos de grandes vasos cardíacos é importante. Investigar por compartimentos.

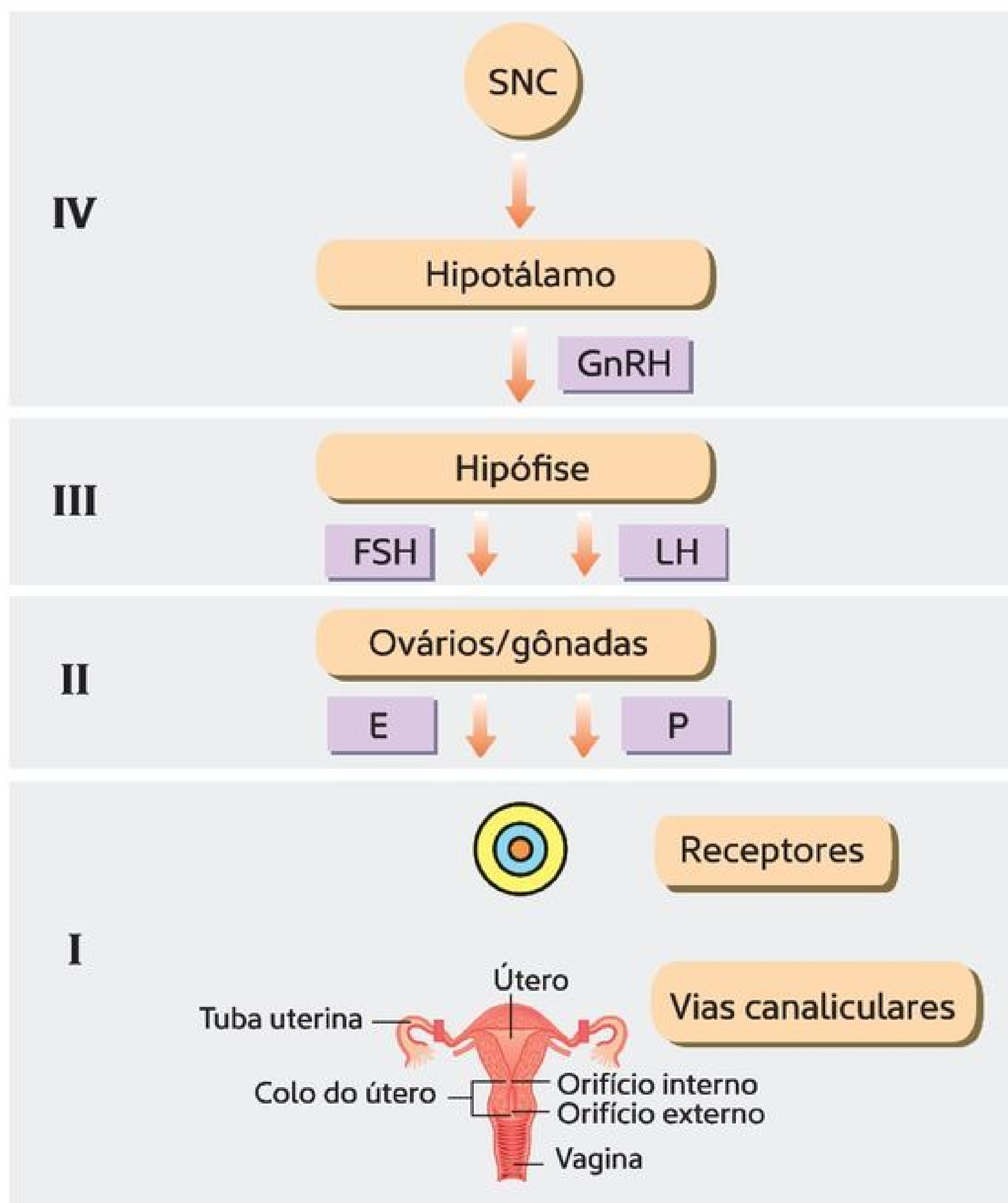


FIGURA 1 Compartimentos anatômicos sedes de causas de amenorreia. FSH: hormônio folículo estimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; LH: hormônio luteinizante; SNC: sistema nervoso central.

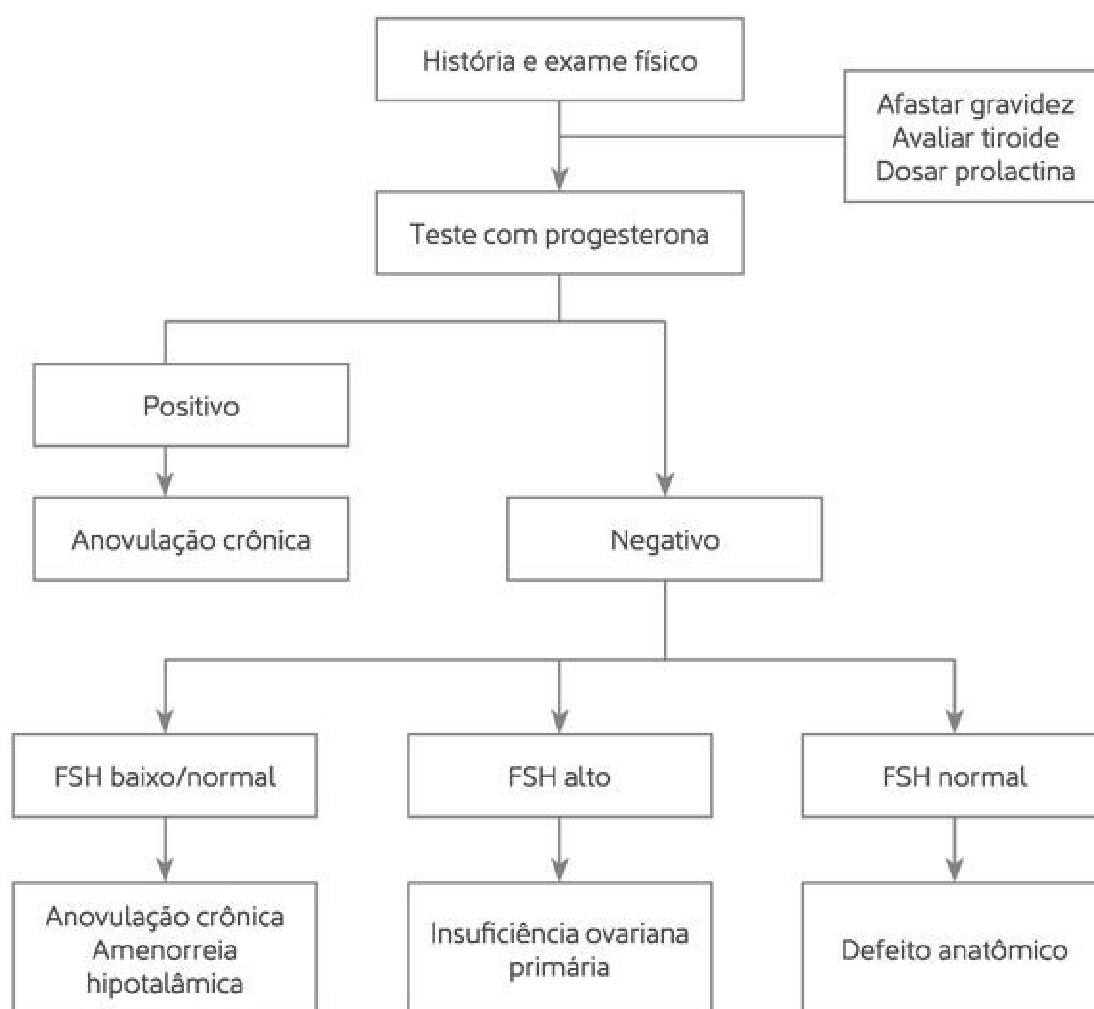


FIGURA 2 Fluxograma para diagnóstico de amenorreia. FSH: hormônio folículo estimulante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speroff L FM. Clinical gynecologic endocrinology and infertility; 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Strauss III JF, Barbieri RL. Yen and Jaffe's reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management; 6.ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009.
3. ASRM Practice Committee. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008;90(5 Suppl.):S219-25.

3 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Gustavo Arantes Rosa Maciel

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres de idade reprodutiva. É caracterizada por hiperandrogenismo (excesso androgênico) e anovulação crônica. Associa-se frequentemente a obesidade, infertilidade e resistência à insulina.

EPIDEMIOLOGIA

Atinge de 5 a 15% da população feminina em idade reprodutiva. Está associada a aumento de risco para *diabetes mellitus* tipo 2 e câncer de endométrio, em longo prazo. Pacientes negros parecem ter maior incidência de alterações metabólicas.

DIAGNÓSTICO

A SOP é um diagnóstico de exclusão. O quadro clínico deve contemplar a presença de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial,

QUADRO 1 Critério diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos – (Consenso de Rotterdam) Presença de 2 de 3 manifestações
Anovulação crônica
Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial
Ovários policísticos à ultrassonografia
Exclusão de outras causas de anovulação/hiperandrogenismo

QUADRO 2 Exclusão de causas (diagnóstico diferencial)

Condição a excluir	Exames
Hiperprolactinemia	Prolactina; se elevada, pesquisar macroprolactina
Hiperplasia adrenal congênita forma tardia (21-hidroxilase)	17 alfa-hidroxiprogesterona
Alteração na tiroide	TSH e T4 livre
Tumores secretores de androgênios/ uso exógeno	Testosterona total e livre, Androstenediona e SDHEA
Síndrome de Cushing	Cortisol salivar noturno/cortisol livre urinário de 24 horas ou teste de supressão com 1 mg de dexametasona*

*Administrar 1 mg de dexametasona por via oral às 23h do dia anterior à coleta de sangue. Colher amostra de cortisol entre 7h e 8h da manhã seguinte. SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona.

irregularidade menstrual (espaniomenorreia/oligomenorreia/amenorreia) ou a presença de ovários micropolicísticos ao ultrassom pélvico transvaginal. Outras condições que apresentem esses achados devem ser excluídas (Quadro 2). Após o diagnóstico, deve ser realizada pesquisa do risco metabólico.

Ultrassonografia pélvica

Sempre que possível, preferir a via transvaginal. Critério para definição de ovário policístico (ESHRE/ASRM): presença ≥ 12 folículos de 2-9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano > 10 mL (de pelo menos 1 ovário); excluir folículo dominante (> 10 mm) e corpo lúteo. Avaliar o endométrio.

Risco metabólico

O teste oral de tolerância à glicose (75 g de glicose) deve ser pedido a todas as pacientes com SOP, principalmente as obesas. A dosagem da

insulina pode auxiliar. A hemoglobina glicada (HbA1) tem se mostrado útil no rastreamento de alterações glicêmicas. Medir pressão arterial e circunferência abdominal. Todas as pacientes devem ser rastreadas para síndrome metabólica.

CUIDADOS NA COLETA

Coleta em jejum. Os exames devem ser colhidos do 1º ao 3º dia do ciclo ou em qualquer época nas pacientes com amenorreia.

DICA/COMENTÁRIOS

O diagnóstico na adolescência pode ser difícil por causa das alterações fisiológicas próprias dessa fase da vida. Devem estar presentes todos os três itens dos critérios de Rotterdam. A irregularidade menstrual deve estar presente pelo menos 2 anos após a menarca. O diagnóstico na transição menopausal também é difícil e deve ser baseado no histórico bem documentado da paciente quanto aos achados de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e irregularidade menstrual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ESHRE/ASRM PCW-TR. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41-7.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4237-45.
3. Legro RS, Arslanian AS, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society Clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4565-92.
4. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. Hum Reprod Update. 2012;18(5):586-99.

4 HIRSUTISMO

Gustavo Arantes Rosa Maciel

INTRODUÇÃO

Hirsutismo é a presença de pelos terminais (de padrão masculino) em áreas dependentes de androgênios no corpo da mulher. É a manifestação clínica mais frequente do hiperandrogenismo, que é consequência da ação aumentada de androgênios e também pode levar a alopecia androgenética, acne, disfunção ovulatória e, em casos extremos, virilização.

EPIDEMIOLOGIA

Hirsutismo afeta aproximadamente 5-10% da população mundial e a prevalência depende da etnia. As causas mais frequentes de hirsutismo são a síndrome dos ovários policísticos (71%), hiperandrogenismo/hirsutismo idiopático (25%), hiperplasia adrenal congênita (3%), tumores (0,3%) ou outras causas (0,7%).

DIAGNÓSTICO

Anamnese e exame físico

Deve-se investigar o padrão e a velocidade do aparecimento dos pelos e do hiperandrogenismo. Tumores habitualmente apresentam quadro clínico mais evidente, às vezes associado à virilização; na síndrome dos ovários policísticos, o hirsutismo tende a ocorrer desde a adolescência; na hiperplasia adrenal congênita não clássica, o início tende a

ser mais tardio. É essencial pesquisar a etiologia, pois os tratamentos diferem sensivelmente. A circunferência abdominal, o peso e a pressão arterial devem ser aferidos. A quantificação do grau de hirsutismo deve ser feita utilizando-se o índice de Ferriman-Gallwey modificado (Figura 1).

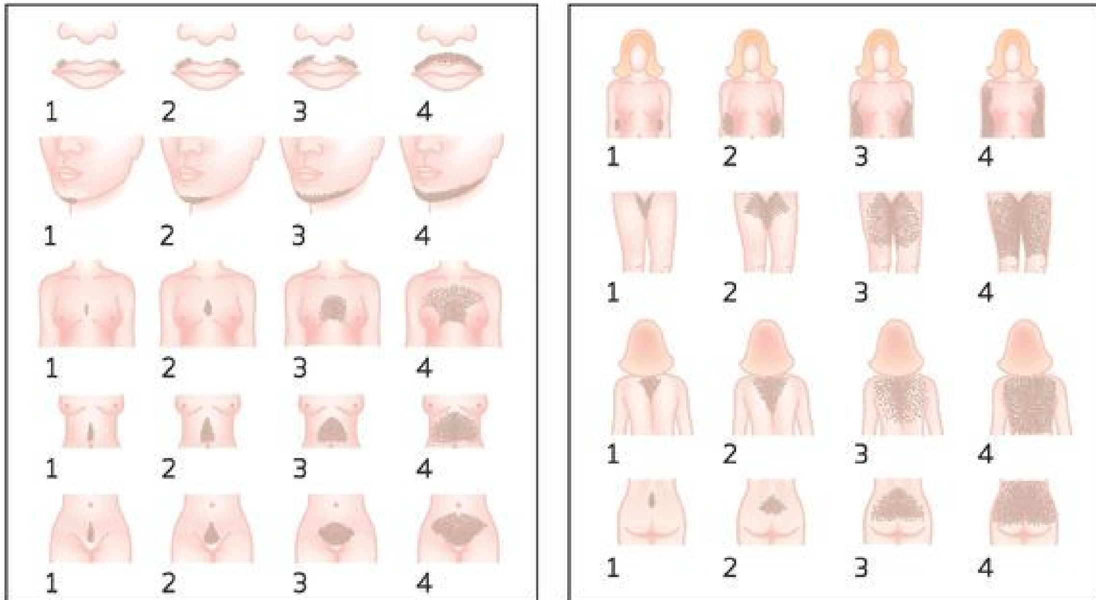


FIGURA 1 Índice de Ferriman-Gallwey modificado. Adaptada de Escobar-Morreale H, et al. Hum Reprod Update. 2012;18:146-70.

Dosagens hormonais

Dosagem de testosterona total e livre, SHBG, prolactina, 17OH-progesterona (hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase). Dosagens de androstenediona, SDHEA, cortisol, TSH e T4 livre para exclusão de outras causas de hirsutismo. Nos casos suspeitos de hiperplasia adrenal congênita da forma tardia (isto é, 17OH-progesterona basal entre 2.000 e 10.000 ng/dL), o teste de estímulo com ACTH e a pesquisa molecular de mutações do gene da 21-hidroxilase podem auxiliar.

Exames de imagem

Ultrassonografia pélvica, tomografia computadorizada e ressonância magnética para avaliação de tumores produtores de androgênios.

CUIDADOS NA COLETA

Hormônios e esteroides sexuais devem ser colhidos na fase inicial do ciclo menstrual (entre o 1º e o 3º dia).

DICA/COMENTÁRIOS

Valores de testosterona sérica > 200 ng/dL sugerem tumor ovariano ou adrenal; enquanto com SDHEA > 7.000 ng/mL, recomenda-se excluir tumor da adrenal. Esteroides devem ser dosados preferencialmente pelo método de espectrometria de massas, que melhora de forma significativa a especificidade do ensaio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:453-62.
2. Blume-Peytavi U, Atkin S, Shapiro J, Lavery S, Grimalt R, Hoffman R, et al. European consensus on the evaluation of women presenting with excessive hair growth. Eur J Dermatol. 2009;19:597-602.
3. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F,
4. Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2012;18(2):146-70.
5. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod. Update. 2010;16:51-64.
6. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1105-20.

5 HIPERPROLACTINEMIA

José Gilberto Henriques Vieira

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A secreção de prolactina pelos lactotrofos hipofisários é controlada pela dopamina produzida em núcleos hipotalâmicos. Esse controle tem a característica de ser inibitório, ou seja, a dopamina produzida pelos núcleos hipotalâmicos chega ao sistema porta hipotálamo-hipofisário, atinge a hipófise anterior e liga-se a receptores nos lactotrofos, inibindo continuamente a secreção de prolactina. Dessa maneira, qualquer alteração anatômica, funcional ou induzida por drogas que venha a perturbar esse sistema resultará em hiperprolactinemia.

A hipersecreção crônica de prolactina leva a infertilidade e disfunção gonadal, sendo que, em mais de 80% dos casos, a galactorreia faz parte do quadro clínico. Esses sinais e sintomas devem-se ao fato da prolactina em excesso interromper a secreção do fator liberador de gonadotrofinas, diminuindo a produção de LH e de FSH e, em consequência, de estrogênios gonadais. A atuação direta da prolactina nas células mamárias é a responsável pela galactorreia, fenômeno que durante a gestação e amamentação tem caráter fisiológico e normal; logo, gestação e puerpério com amamentação natural são condições hiperprolactinêmicas.

EPIDEMIOLOGIA

Hiperprolactinemia não gravídico-puerperal pode ter várias causas, sendo as principais listadas na Tabela 1. Um adenoma hipofisário constituído por lactotrofos (prolactinoma) deve ser afastado em alguns

casos, pois apesar de sua relativa raridade na prática clínica, é o tumor hipofisário mais comum (40% dos tumores hipofisários). A prevalência de prolactinomas na população em geral é estimada em 30/100.000 mulheres em idade reprodutiva, sendo menos frequente em homens e na infância e adolescência.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hiperprolactinemia é feito pela dosagem sérica de prolactina em amostra colhida em condições basais, com punção venosa rápida e indolor, evitando o estresse da coleta. Um valor basal inferior a 25 µg/L é considerado normal e no caso da obtenção de um valor acima de 25 µg/L deve-se, até que se prove o contrário, repetir a dosagem em nova amostra para confirmação. Valores acima de 500 µg/L são altamente indicativos da presença de um tumor hipofisário. Anatomicamente, os prolactinomas são diagnosticados por métodos de imagem, sendo o método mais sensível a ressonância nuclear magnética (RNM) com uso de contraste. Tumores hipofisários com menos de 10 mm são classificados como microadenomas e com mais de 30 mm, como macroadenomas. Vale salientar que o uso do exame de imagem deve ser precedido do diagnóstico laboratorial seguro de hiperprolactinemia segundo as normas descritas acima. Comprovada a hiperprolactinemia e afastadas outras causas (Tabela 1), procede-se ao exame de imagem. Na maioria das causas não tumorais de hiperprolactinemia, observamos valores abaixo de 100 µg/L.

CUIDADOS NA COLETA

Dentro da lista de potenciais interferentes listados na Tabela 1, talvez o de mais difícil definição seja a condição de estresse. Potencialmente, a coleta após repouso de pelo menos 30 minutos deveria diminuir significativamente o risco de resultados falso-positivos. Um levantamento[5], no entanto, mostrou que, do ponto de vista prático, o ganho com coletas sempre em repouso pode não ser válido do ponto de

vista de custo-benefício. Como na prática o encontro de níveis de prolactina elevados necessita de confirmação e afastamento das condições listadas na Tabela 1, uma nova coleta, após um repouso de 30 minutos, pode ser necessária em um número pequeno de pacientes.

TABELA 1 Causas mais comuns de hiperprolactinemia

Fisiológicas	Farmacológicas	Patológicas
Gravidez	Antagonistas dopaminérgicos	Prolactinomas
Amamentação	Fenotiazidas (clorpromazina)	Sela vazia
Estresse	Butirofenonas	Compressão de haste
Manipulação das mamas	Benzamidas (metoclopramida)	Lesões hipotalâmicas
Atividade sexual	Alfametildopa	Hipotiroidismo
Sono	Estrogênios	Insuficiência renal
Exercício	Benzodiazepínicos	Insuficiência hepática
Idiopática	Antidepressivos tricíclicos	Herpes zoster
	Opiáceos, cocaína	Mastectomia
	Antipsicóticos	

COMENTÁRIOS

Nos casos de presença de hiperprolactinemia com um quadro clínico duvidoso ou inexistente, a pesquisa de macroprolactina (forma inativa de alto peso molecular) deve ser solicitada ao laboratório. Nos casos em que um prolactinoma é definido pela hiperprolactinemia e pelo estudo de imagem, a dosagem de prolactina torna-se excelente marcador tumoral, desde que reflita claramente o sucesso do tratamento medicamentoso (agonistas dopaminérgicos) ou mesmo cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schlechte JA. Prolactinoma. N Engl J Med. 2003;349:2035-41.
2. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a brazilian multicenter study with 1234 patients. J Endocrinol Invest. 2008;31:436-44.
3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:273-88.
4. Vieira JG, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RM. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactin. Clin Chem. 1998;44:1758-9.
5. Vieira JG, Oliveira JH, Tachibana T, Maciel RMB, Hauache OM. Avaliação dos níveis de prolactina sérica: é necessário repouso antes da coleta? Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50:569-70.

6 INVESTIGAÇÃO DE INFERTILIDADE CONJUGAL

Daniel Suslik Zylbersztejn

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A infertilidade conjugal é definida como a incapacidade de um casal engravidar após o período de 12 meses com relações sexuais bem distribuídas ao longo do ciclo menstrual e desprotegidas de métodos contraceptivos. É considerada infertilidade primária aqueles casais que nunca tiveram filhos ou como secundária quando o casal já tem filho(s) porém encontra dificuldade para engravidar novamente.

Na avaliação da infertilidade conjugal, deve-se compreender que o casal funciona como uma unidade e, dessa forma, tanto o potencial feminino como o masculino devem ser igualmente investigados pelo médico-assistente.

A prevalência de infertilidade, ao contrário da percepção popular, encontra-se estável nas últimas 4 décadas. Entretanto, a busca de avaliação médica e de tratamento pelos casais mudou radicalmente após o advento das técnicas de reprodução assistida, passando a falsa impressão de que houve um aumento na incidência de infertilidade.

EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 88% dos casais engravidam no primeiro ano de tentativas. Portanto, cerca de 15% dos casais em idade reprodutiva irão em algum momento procurar auxílio médico para a busca da fertilidade. O estilo de vida moderno faz com que os casais busquem engravidar mais tardiamente. Casais com idades mais avançadas apresentam um potencial biológico menor de gravidez natural.



FIGURA 1 Causas de infertilidade conjugal.

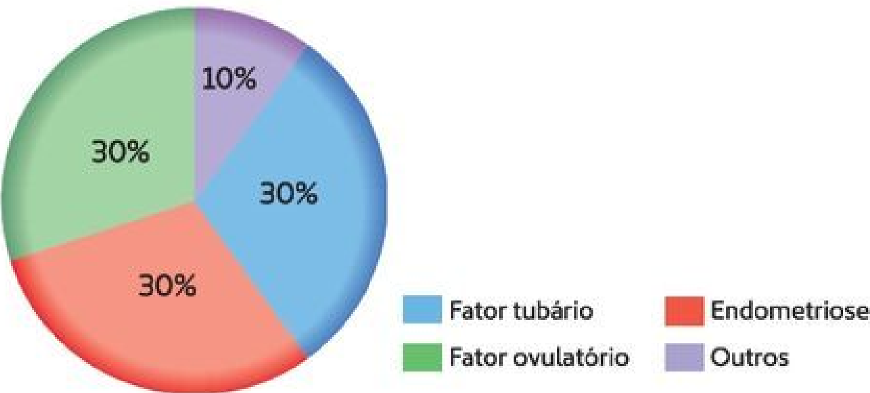


FIGURA 2 Causas de infertilidade – fator feminino.

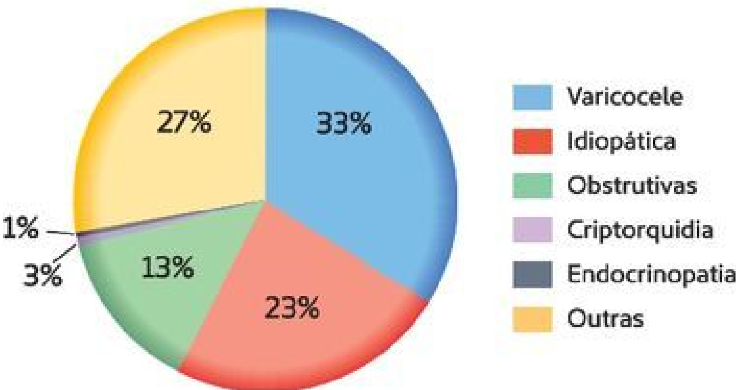


FIGURA 3 Causas de infertilidade – fator masculino.

DIAGNÓSTICO DE INFERTILIDADE – FATOR FEMININO

A investigação essencial do potencial reprodutivo feminino pode ser realizada na grande maioria das mulheres dentro de um único ciclo menstrual. Isso gera um dinamismo maior na avaliação clínica e uma consequente redução da ansiedade e do estresse conjugal. A paciente não deve estar em uso de medicamentos que levem a alterações hormonais. O exame citopatológico de colo uterino deve estar sempre atualizado. O exame físico feminino e ginecológico pode trazer informações úteis, mas os exames complementares são imprescindíveis para uma correta avaliação.

TABELA 1 Lista de exames solicitados para avaliação da fertilidade feminina de acordo com os dias de ciclo menstrual regular de 28 dias

Lista de exames	2°-4° DC	7°-12° DC	10-14° DC	21°-28° DC
Perfil hormonal	x			
Hormônio antimülleriano	x	x	x	x
Sorologias completas	NE	NE	NE	NE
Tipagem sanguínea	NE	NE	NE	NE
Cariótipo	NE	NE	NE	NE
Histerossalpingografia		x		
Histeroscopia		x		
Ultrassom transvaginal			x	
Pesquisa de trombofilias	NE	NE	NE	NE

DC: dia do ciclo; NE: não especificado – qualquer época do ciclo.

Como pedir os exames

1. Perfil hormonal para mulheres com ciclos regulares: FSH, LH, estradiol, prolactina, TSH. Realizar os exames pela manhã, com jejum mínimo de 4 horas.

2. Perfil hormonal para mulheres com ciclos irregulares: FSH, LH, estradiol, prolactina, TSH, 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, testosterona total, cortisol, SDHEA e teste oral de sobrecarga à glicose (curva glicêmica). Jejum de 10 horas e pela manhã.
3. Hormônio anti-mülleriano: apresenta pouca variação durante o ciclo menstrual, mas deve ser solicitado preferencialmente durante a fase folicular inicial.
4. Sorologias completas: hepatite B, hepatite C, HIV I/II, rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, sífilis e HTLV I/II.
5. Cariótipo: pode ser solicitado de rotina ou somente quando existir as seguintes situações:
   - abortamento de repetição;
   - mais de duas falhas de implantação embrionária;
   - má resposta ao tratamento hormonal;
   - suspeita clínica de síndromes genéticas;
   - falência ovariana prematura.
6. Histerossalpingografia: único exame capaz de avaliar a função tubária e estimar a competência do trato reprodutivo feminino para alcançar uma gravidez natural ou após tratamento com inseminação intrauterina. Não solicitar esse exame quando houver diagnóstico atual de hidrossalpinge pelo risco de abscesso tubo-ovariano por agudização de moléstia inflamatória pélvica.
7. Histeroscopia diagnóstica: indicada quando houver suspeita de alteração na cavidade endometrial ou na presença de abortamento ou de falhas repetidas de implantação embrionária.
8. Ultrassonografia transvaginal: sua realização na fase folicular final do ciclo menstrual favorece uma melhor observação da cavidade endometrial (endométrio trilaminar) e a constatação da presença ou ausência de folículo dominante.
9. Pesquisa de trombofilias: anticorpos anticardiolipina (IgG, IgM, IgA), anticoagulante lúpico, FAN, antitrombina III, mutação do gene da protrombina, proteína S, proteína C funcional, fator V de Leiden, anticorpo anti-beta 2-glicoproteína 1 IgM/IgG, homocisteína e coagulograma. Esses exames devem ser solicitados caso a paciente

apresente histórico clínico prévio de trombose venosa profunda ou abortamento/falha de implantação embrionária de repetição.

Dica/comentários

- Não realize de rotina laparoscopia diagnóstica para avaliação de infertilidade sem causa aparente, exceto quando há evidências de lesões intra-abdominais/ovarianas suspeitas por exames de imagem ou sintomas clínicos graves por endometriose.
- Não solicite de rotina o teste pós-coito. Esse exame é inconveniente e estressante para o casal, apresenta pouca reprodutibilidade e seu valor para planejamento do tratamento é mínimo ou nulo para a grande maioria dos pacientes.
- Não solicite de rotina testes imunológicos. Apesar da evidência de que fatores imunológicos possam influenciar de forma definitiva na implantação embrionária, essa avaliação não prediz resultados de gravidez.

DIAGNÓSTICO DE INFERTILIDADE – FATOR MASCULINO

A avaliação do fator masculino tem como objetivo excluir condições que sejam potencialmente tratáveis, como deficiências hormonais, alterações anatômicas obstrutivas ou doenças congênitas e/ou adquiridas e identificar aqueles homens que necessitarão de tecnologias de reprodução assistida para engravidar as suas parceiras. Ao contrário da mulher, as informações obtidas no exame físico masculino trazem informações mais objetivas quanto ao potencial reprodutivo. Presença de varicocele importante, testículos atróficos ou ectópicos e ausência dos ductos deferentes são alterações que frequentemente cursam com redução do potencial fértil natural.

Como pedir os exames

Análise seminal

Solicitar de forma preferencial duas amostras de espermograma com tempo de abstinência de 2 a 7 dias. A amostra deve ser analisada seguindo parâmetros do manual da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2010. Evitar uso de lubrificantes e de higienização do genital com produtos químicos antes da coleta da amostra. Urinar no mínimo 2 horas antes do exame para não mascarar a presença de leucocitospermia.

TABELA 2 Valores normais de espermograma

Espermograma	OMS 2010
Volume (mL)	≥ 1,5
pH	> 7,2
Concentração (x 10^6/mL)	≥ 15
Motilidade progressiva (PR)	≥ 32%
Motilidade não progressivos (NP) + progressivos	≥ 40%
Vitalidade	≥ 58%
Morfologia (Kruger)	≥ 4%
Células redondas (x 10^6/mL)	<5,0
Neutrófilos (x 10^6/mL)	< 1,0

Fonte: WHO, 2010.

Nomenclaturas

- Hipospermia: ≤ 1,5mL.
- Oligozoospermia: ≤ 15 × 10^6/mL.

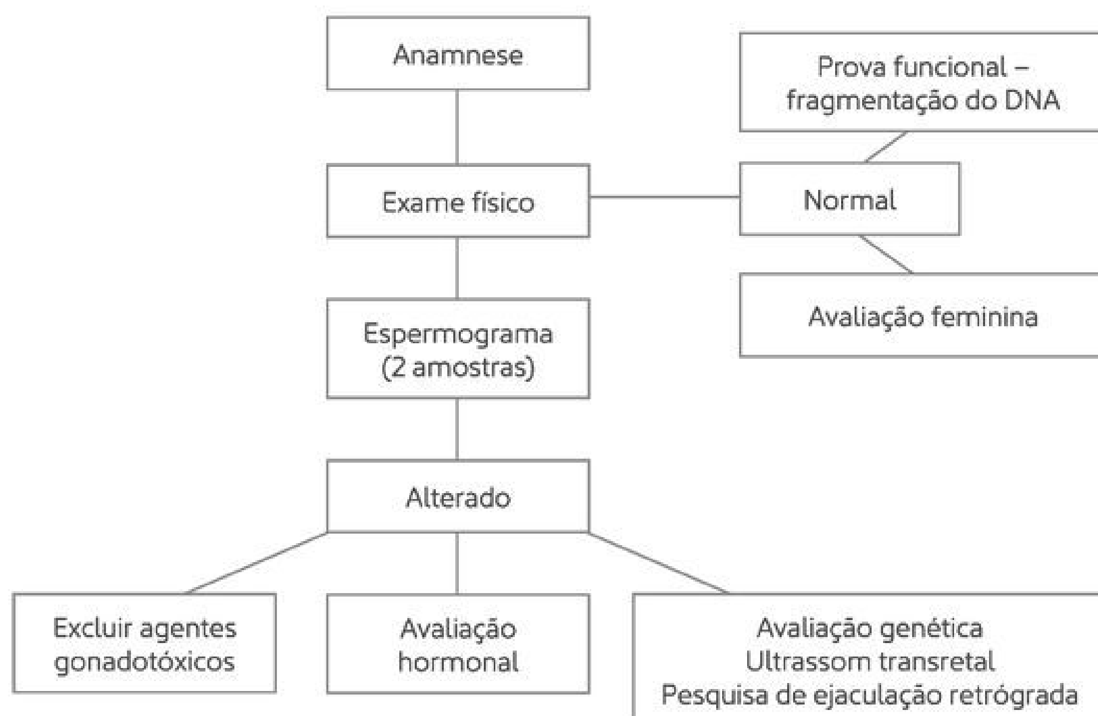


FIGURA 4 Fluxograma de avaliação do potencial reprodutivo masculino. Modificada de Esteves, Myaoka & Agarval[4].

- Criptozoospermia: presença de raros espermatozoides após centrifugação do sêmen.
- Azoospermia: ausência de espermatozoides em todo ejaculado após centrifugação.
- Astenozoospermia: PR ≤ 32%.
- Necrozoospermia: ≤ 58%.
- Teratozoospermia: < 4%.
- Leucocitospermia: > 1×10^6/mL.

Perfil hormonal

Solicitar na presença de oligozoospermia ou azoospermia comprovada por dois espermogramas com centrifugação. A avaliação inicial

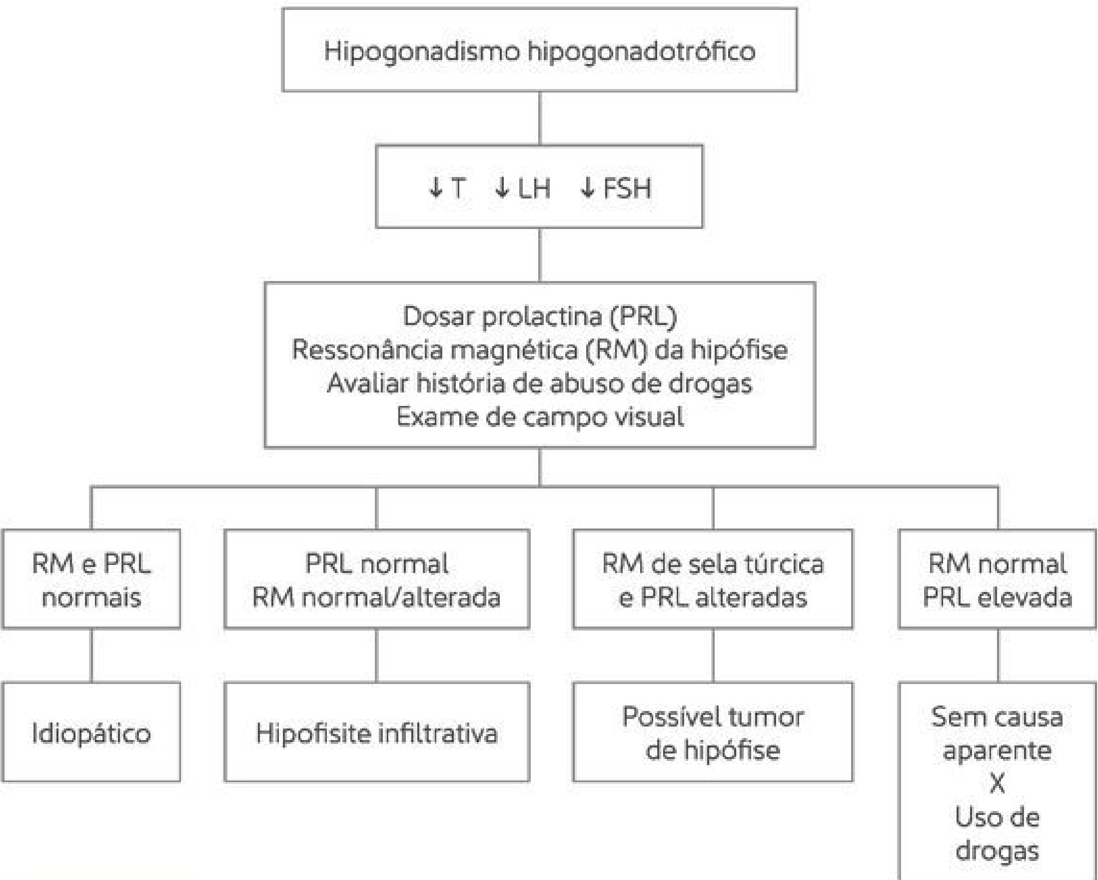


FIGURA 5 Fluxograma de diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico. Modificada de Sokol RZ[6].

consiste de dois hormônios: folículo estimulante (FSH) e testosterona. Na presença de alguma alteração desses dois hormônios, deve-se repeti-los juntamente com hormônio luteinizante (LH), prolactina, estradiol e hormônio estimulante da tiroide (TSH). Na presença de redução de libido, é imperativa a avaliação da prolactina. Os exames devem ser feitos com jejum de 10 horas e pela manhã.

TABELA 3 Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-testicular

Diagnóstico	Hormônios	
	FSH	Testosterona
Hipogonadismo hipogonadotrófico	↓	↓
Hipogonadismo hipergonadotrófico	↑	↓
Falência isolada do compartimento da espermatogênese	↑	Normal

FSH: hormônio folículo estimulante.

Ultrassom de bolsa testicular com Doppler colorido

Deve ser solicitado nos casos em que ocorre dúvida no exame físico, como: varicocele já operada, hidrocele, obesidade, nódulo testicular palpável e hipersensibilidade do paciente ao exame físico. O exame deve ser realizado em temperatura de 22 a 25ºC, com gel aquecido e com o paciente em posição supina e, posteriormente, em posição ortostática, com a realização de manobra de Valsalva.

Ultrassom transretal

Auxilia no diagnóstico diferencial entre pacientes com agenesia de deferente bilateral (fibrose cística) e obstrução dos ductos ejaculatórios. Em pacientes com fibrose cística, é comum encontrar agenesia ou hipoplasia das vesículas seminais. Nos pacientes com obstrução dos ductos ejaculatórios, ocorre uma dilatação das vesículas seminais (> 1,5 cm de diâmetro anteroposterior), além de anormalidades na região dos ductos, como cistos e cálculos.

Avaliação genética

Solicitar em homens com azoospermia não obstrutiva e com oligozoospermia abaixo de 5 milhões/mL. Devem ser pesquisados geneticamente com exames de cariótipo e microdeleção de cromossomo Y. A

mais frequente causa genética de infertilidade masculina é a síndrome de Klinefelter. A microdeleção de cromossomo Y mais frequentemente encontrada é a zona C.

Prova funcional

A prova de fragmentação de DNA do espermatozoide é o principal teste validado pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. Sua indicação máxima acontece na presença de um homem enfrentando infertilidade com espermograma normal, porém com fatores diversos de agravo a espermatogênese, como obesidade, tabagismo e varicocele. Abortamento de repetição e má qualidade embrionária em tratamentos de fertilização *in vitro* são duas outras indicações para a requisição deste exame.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speroff L, Fritz M. Clinical gynecologic endocrionology and infertility, 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1013-67.
2. American Society for Reproductive Medicine. Five things physicians and patients should question. Philadelphia: ABIM Foundation; 2013 [cited 2014 15 de junho]. Disponível em: http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/american-society-for-reproductive-medicine/.
3. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5a ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
4. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(4):691-700.
5. Bhasin S. Approach to the infertile man. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(6):1995-2004.
6. Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger C. Infertility in the male. 4ª ed. New York: Cambridge University; 2009.

7 ENDOMETRIOSE

Luciana Pardini Chamié

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial, glandular e/ou estromal fora dos limites uterinos. É uma doença multifocal, de caráter progressivo, infiltrativo e recidivante, com o aumento gradual dos implantes ao longo da vida estimulados pelo estrogênio. Pode se apresentar sob três principais formas:

- Endometriomas ovarianos: cistos de paredes espessas e conteúdo hemorrágico antigo no interior dos ovários.
- Endometriose superficial: diminutos implantes na superfície do peritônio e das cápsulas ovarianas.
- Endometriose profunda ou infiltrativa: nódulos ou espessamentos peritoneais com mais de 5 mm de espessura, infiltrando profundamente as estruturas comprometidas.

Embora conhecida há mais de um século, as suas causas ainda não foram completamente esclarecidas. A menstruação retrógrada através das tubas uterinas permanece como uma das teorias mais aceitas. Entretanto, acredita-se que essa doença seja de causa multifatorial, com elementos genéticos, imunológicos, ambientais, entre outros, envolvidos no seu aparecimento.

EPIDEMIOLOGIA

Acomete mulheres na idade reprodutiva, podendo levar a uma série de consequências físicas, psíquicas e sociais de grande impacto. Estima-

-se que acometa cerca de 20% das mulheres com dor pélvica crônica e até 50% daquelas com infertilidade. As mudanças no estilo de vida das mulheres, como a opção por uma gravidez mais tardia, a partir dos 35 anos, têm contribuído de forma negativa no contexto clínico da endometriose, seja por um diagnóstico tardio, seja pela maior incidência de infertilidade nos casos mais avançados da doença. Recentes evidências clínicas têm apontado para a necessidade de avaliação das adolescentes com queixas de cólicas menstruais de forte intensidade e refratárias ao tratamento medicamentoso, no intuito de se antecipar o diagnóstico e programar o tratamento e o acompanhamento dessas pacientes.

ROTEIRO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico representa a maior dificuldade no manejo clínico das pacientes com endometriose, sendo frequentemente tardio, com intervalos de 7 a 11 anos, desde o início dos sintomas até a sua descoberta.

Passo 1 – anamnese criteriosa

Exame físico (falsos negativos são muito comuns, especialmente para a detecção de doença em sítios pouco acessíveis ao toque ginecológico, como bexiga, retossigmoide, ureteres).

Passo 2 – exames especializados

Os exames de imagem são de fundamental importância para o diagnóstico da endometriose, pois além de confirmar a presença da doença possibilitam o estadiamento e o mapeamento dos focos. O mapeamento é crucial para o aconselhamento clínico, seja para um tratamento conservador, seja para o planejamento cirúrgico. Os dados fornecidos pelos exames auxiliam na escolha da equipe necessária para cada caso (ginecologista, coloproctologista e urologista), bem como na avaliação do prognóstico reprodutivo. Essas informações também contribuem para reduzir as taxas de doença residual após a cirurgia.

Os dois exames mais indicados para o diagnóstico da endometriose são a ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal e a ressonância magnética da pelve, que devem ser realizados por profissional especialista em endometriose. Para ambos, é imprescindível a utilização de um preparo intestinal específico, que inclui a véspera e o dia do exame. Esse preparo tem por objetivo eliminar o conteúdo fecal e o gás das alças intestinais, facilitando a identificação dos focos no intestino e minimizando os artefatos que limitam a análise do exame. Os exames podem ser realizados em quaquer fase do ciclo menstrual.

Ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal

É utilizada como primeira modalidade na investigação e no mapeamento da doença. Esse método é excelente na avaliação do intestino, possibilitando a detecção de lesões bem pequenas com elevada acurácia. Também é superior na identificação de pequenos focos de endometriose na bexiga e possibilita a pesquisa de aderências.

Ressonância magnética da pelve

A ressonância magnética também é considerada uma excelente modalidade diagnóstica na endometriose, sendo particularmente indicada nos casos em que há necessidade de avaliação de cistos de conteúdo espesso nos ovários, em processos aderenciais muito intensos com distorção da arquitetura pélvica e quando há necessidade de avaliação concomitante das vias urinárias.

As adolescentes, sem atividade sexual, também devem ser avaliadas por meio da ressonância magnética, já que a ultrassonografia pélvica possui baixa acurácia para o diagnóstico de endometriose profunda.

DICA/COMENTÁRIOS

Nos casos em que há suspeita de endometriose de diafragma, a ressonância magnética do tórax, com ênfase no estudo da transição tora-

coabdominal, é o método de escolha. Para os implantes de endometriose na parede abdominal ou na cicatriz umbilical, a ultrassonografia e a ressonância magnética podem ser utilizadas, sendo esta última mais específica na identificação dos cistos hemáticos comumente presentes nessas lesões.

Recomendamos que, em todos os casos em que há suspeita de endometriose, o pedido médico seja explícito para que o protocolo do exame seja específico e direcionado para tal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrão MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamié LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod. 2007;22(12):3092-7.
2. Chamié LP, Blasbalg R, Gonçalves MO, Carvalho FM, Abrão MS, de Oliveira IS. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. Int J Gynaecol Obstet. 2009;106(3):198-201.
3. Chamié LP, Pereira RM, Zanatta A, Serafini PC. Transvaginal US after bowel preparation for deeply infiltrating endometriosis: protocol, imaging appearances, and laparoscopic correlation. RadioGraphics. 2010;30(5):1235-49.
4. Chamié LP, Blasbalg R, Pereira RMA, Warmbrand G, Serafini PC. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. RadioGraphics. 2011; 31:E77-E100.

8

CLIMATÉRIO

Gustavo Arantes Rosa Maciel
José Gilberto Henriques Vieira

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Climatério é o período de transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva na mulher e é caracterizado por redução fisiológica da função ovariana, alterações endócrinas, metabólicas, psíquicas e somáticas que podem comprometer seu bem-estar. Atualmente, tem-se preferido usar o termo transição menopausal, que é o período da vida da mulher em que se iniciam as primeiras manifestações clínicas do declínio hormonal e termina com a menopausa. Menopausa é a data da última menstruação.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de sintomas climatéricos pode variar de 22 a 75% das mulheres na dependência da localização geográfica e da etnia. A média etária da menopausa no Brasil é de 50 anos e também pode variar de região para região do mundo.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da menopausa é retrospectivo e baseado em:

- Achado clínico de amenorreia secundária de pelo menos 12 meses em mulheres com idade superior a 45 anos, sem que tenham sido identificadas causas patológicas.

- Presença de sinais e sintomas neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais próprios dessa fase: fogachos (ondas de calor), sudorese, palpitações, sensação de tristeza, depressão, irritabilidade, cefaleia, dificuldade de concentração, insônia, comprometimento do trofismo genital, secura vaginal, dispareunia, alterações da pele e alterações metabólicas.

O teste do desafio progestacional pode auxiliar no diagnóstico. As dosagens de FSH e estradiol são importantes no diagnóstico de pacientes sem útero e podem ser úteis em pacientes com menos de 45 anos.

Diagnóstico diferencial

Devem ser excluídas outras condições que levem aos sinais e sintomas descritos anteriormente: gravidez, hiperprolactinemia e hipertiroidismo. Outras condições mais raras podem mimetizar alguns sintomas como síndromes carcinoides, feocromocitoma, tuberculose etc.

QUADRO 1 Propedêutica mínima

Rastreamento de câncer de mama	Densitometria óssea
Ultrassonografia pélvica e transvaginal	Rastreamento de câncer de colo uterino
Rastreamento de *diabetes mellitus* e de dislipidemias	Avaliação tiroidiana

DICA/COMENTÁRIOS

No período de transição menopausal até a menopausa, pode haver grande variabilidade dos níveis hormonais. Não são infrequentes níveis altos de FSH em um momento e, em dosagens subsequentes, níveis dentro da normalidade. O mesmo pode ocorrer com o nível de estrogênio, que pode estar alto, normal ou baixo nesse período.

A indicação da terapia hormonal de reposição deverá ser feita baseada nos sintomas climatéricos e na necessidade do uso da medicação.

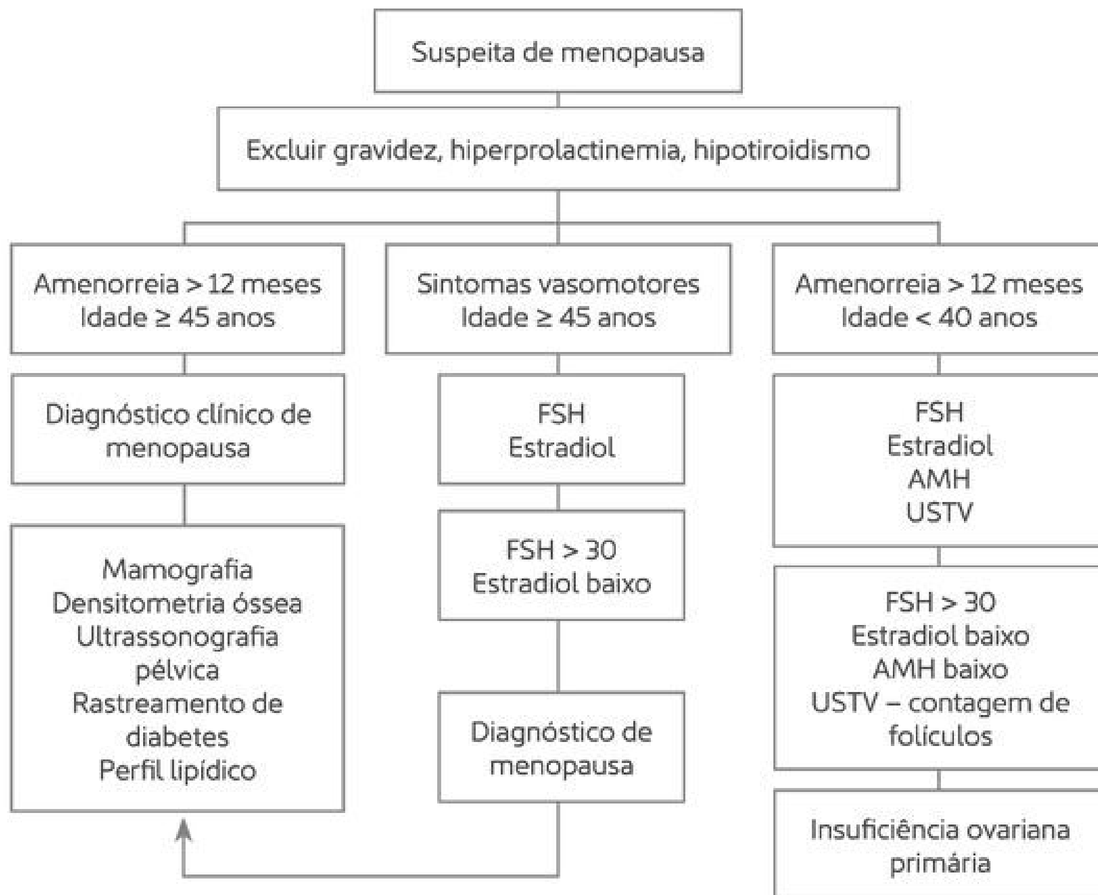


FIGURA 1 Fluxograma de menopausa. AMH: hormônio antimülleriano; FSH: hormônio folículo estimulante; USTV: ultrassonografia pélvica e transvaginal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. Menopause. 2011;18(7):778-85.
2. Hoff AO, Vieira JGH. Menopausa e andropausa. In: Ferraz MLG (org.). Medicina diagnóstica: algoritmos diagnósticos em medicina interna. Barueri: Manole; 2011.
3. Speroff LFM. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Gass M, Rebar RW. The menopause. Glob Lib Women's Med. 2008. Disponível em: http://www.glowm.com/section_view/heading/The%20Menopause/item/79
5. Maia H Jr, Albernaz MA, Baracat EC, Barbosa IC, Bossemeyer R, Bueno AH, et al; Latin American Expert Panel. Latin American position on the current status of hormone therapy during the menopausal transition and thereafter. Maturitas. 2006 Aug 20;55(1):5-13.
6. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2012;19(3):257-71.

9 OSTEOPOROSE E OSTEOPENIA

Sergio Setsuo Maeda

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A osteoporose é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença caracterizada por diminuição na massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando a um aumento da fragilidade óssea e a um maior risco de fraturas.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de osteoporose demonstrada em estudos brasileiros é muito variável (22,2 a 33,8%) em razão de diferenças de tamanhos de amostra, dos critérios de elegibilidade e metodologias empegadas.

DIAGNÓSTICO

Determinar a massa óssea:

- Densitometria óssea: utilizar o menor T-*score* dentre os sítios avaliados.
- Coluna lombar (L1-L4).
- Colo femoral e fêmur total.
- Rádio (33%) – como complementação ou na impossibilidade de avaliar os sítios acima.

Critério diagnóstico pela densitometria óssea

Mulheres na pós-menopausa

Classificação	T-*score*
Normal	Até -1,0 desvio-padrão
Osteopenia	Entre -1,0 e -2,4 desvios-padrão
Osteoporose	Menor do que -2,5 desvios-padrão

Mulheres na pré-menopausa (20 anos até menopausa)

Classificação	Z-*score*
Massa óssea dentro do esperado para a idade cronológica	> -2,0 desvios-padrão
Massa óssea abaixo do esperado para a idade cronológica	< -2,0 desvios-padrão

Obs. 1: segundo a Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABrASSO), o critério T-*score* pode ser utilizado em mulheres em transição menopausal (entre 40 e 50 anos).

Obs 2.: a gravidez e a lactação representam períodos em que existe uma perda fisiológica de massa óssea que tende a retornar ao patamar anterior à gestação. Portanto, não se recomenda a avaliação densitométrica de rotina, exceto em casos de fraturas.

CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOPOROSE

- Primária: afastar sempre causas secundárias antes
  - Pós-menopausa ou senil.
  - Mais comum: investigar história familiar.
- Secundária: principal causa é a induzida por glicocorticoides, porém deve-se sempre avaliar a massa óssea em conjunto com os dados clínicos da paciente.

QUADRO 1 Causas de osteoporose/osteopenia secundária

Distúrbios endócrinos
Hiperparatiroidismo primário
Hipogonadismo primário e secundário
Excesso de glicocorticoides
Hipertiroidismo
Hiperprolactinemia
Osteomalácia
Diabetes mellitus I
Acromegalia
Deficiência de GH

Deficiência nutricional
Cálcio
Vitamina D
Proteínas
Vitamina C
Síndromes consumptivas

Distúrbios neuropsiquiátricos
Anorexia nervosa
Lesão medular
Paralisia cerebral

Drogas
Glicocorticoides
Anticonvulsivantes
Imunossupressores
Quimioterápicos
Excesso de hormônio tiroidiano
Tiazolidinedionas
Análogos de GnRH
Inibidores de aromatase

Síndromes de má-absorção
Doença celíaca
Pancreatite crônica
Doença de Crohn
Cirurgia bariátrica

Distúrbios pulmonares
DPOC
Asma

Doenças genéticas
Osteogenesis imperfecta
Osteoporose
Pseudoglioma
Síndrome de Marfan

Distúrbios renais
Hipercalciúria tubular
Acidose tubular renal
Síndrome de Fanconi
Osteodistrofia renal

Distúrbios reumatológicos
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Espondilite anquilosante

Distúrbios hematológicos
Mieloma múltiplo
Mastocitose
Linfomas e leucemias
Hemocromatose
Hemoglobinopatias
Doença de Gaucher
Aids

Estilo de vida
Alcoolismo
Tabagismo
Sedentarismo

INVESTIGAÇÃO

Anamnese detalhada

- História reprodutiva: idade da menarca e menopausa, se ciclos ovulatórios foram regulares durante o menacme.
- História familiar de osteoporose e fraturas.
- Padrão alimentar: avaliar ingestão de cálcio pela dieta.
- Antecedentes mórbidos e medicações em uso.

Exame físico

- Estatura em todas as consultas (a perda de estatura sugere a presença de fraturas vertebrais) e peso (IMC).

Exames iniciais

- Densitometria óssea.
- Exames laboratoriais bioquímicos e hormonais: descartar causas secundárias (Quadro 2).
- Marcadores da remodelação óssea.

QUADRO 2 Exames laboratoriais iniciais

TSH	Urina I (avaliar sedimento urinário)
PTH	Ureia e creatinina
Cálcio total e/ou iônico	Transaminases (TGO/AST e TGP/ALT)
Fósforo	VHS
25-hidroxivitamina D	Hemograma completo
Fosfatase alcalina	Eletroforese de proteínas
Calciúria e creatinúria de 24 horas ou relação Ca/Cr em amostra isolada	Testosterona total (nos homens)

Anticorpos para triagem de doença celíaca (antigliadina, antiendomísio e antitransglutaminase), se necessário.

Marcadores bioquímicos de remodelação óssea

Não servem para diagnóstico, mas num momento inicial de avaliação podem direcionar sobre qual é a melhor droga para o paciente. Podem ser solicitados 3 meses após o início da terapia e nesse momento sua interpretação deve ser baseada no mecanismo de ação da droga para se avaliar absorção e efetividade (p. ex., se os marcadores estão ele-

vados, um antirreabsortivo pode ser mais vantajoso e a resposta deve ser diminuição dos marcadores).

QUADRO 3 Marcadores bioquímicos de remodelação óssea

Marcadores de formação	Marcadores de reabsorção
Osteocalcina *	Hidroxiprolina ** (em desuso)
Fosfatase alcalina (total e fração óssea) *	Piridinolina (em desuso)
Pró-peptídeos do pró-colágeno tipo 1 *	Deoxipiridinolina ** (em desuso)
Aminoterminal – P1NP*	N-telopeptídeo – NTX **
Carboxiterminal – P1CP	C-telopeptídeo – CTX *

* Dosáveis no soro. **Dosáveis na urina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consenso Brasileiro de Osteoporose. Rev Bras Reumatol. 2002;42(6):343-54.
2. Brandão CM, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LM, Albergaria BH, et al. 2008 Official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry – SBDens. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(1):107-12.
3. The International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official positions – adult. Disponível em http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/. Acesso em 14/7/2014.
4. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(10):4431-7.
5. Dreyer P, Vieira JG. Bone turnover assessment: a good surrogate marker? Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010;54(2):99-105.

10

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIROIDIANA NA GESTAÇÃO

Rosa Paula Mello Biscolla
Rui Monteiro de Barros Maciel

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

No primeiro trimestre da gestação, ocorrem dois eventos fisiológicos que podem colaborar para a queda nos valores de TSH:

- Aumento do estradiol, que leva a aumento da TBG (globulina ligadora da tiroxina) produzida no fígado, com consequente elevação da fração total do T3 e T4.
- Excesso de HCG (gonadotrofina coriônica humana), que possui semelhança estrutural com o TSH e ocupa os receptores deste na célula folicular tiroidiana, levando à redução dos valores séricos de TSH.

Portanto, no primeiro trimestre da gestação ocorre queda dos valores de TSH e elevação das frações totais de T4 e T3, eventos fisiológicos frequentes que devem ser diferenciados das causas de hipertiroidismo na gestação.

Essas alterações fisiológicas ocorrem por causa do aumento da necessidade de T4 que se inicia com 4-6 semanas de gestação e continua a se elevar até 16-20 semanas, quando se torna estável até o parto.

Em conjunto, esses dados justificam os valores de referência para o TSH na gestação serem mais baixos do que para a população geral, sendo sugeridos valores de referência do TSH trimestre-específicos. Segundo a American Thyroid Association, os valores de TSH recomendados são:

- Primeiro trimestre: 0,1-2,5 mIU/L.
- Segundo trimestre: 0,2-3,0 mIU/L.
- Terceiro trimestre: 0,3-3,0 mIU/L.

EPIDEMIOLOGIA

O fator mais preocupante durante a gestação é o hipotiroidismo e a prevalência de TSH elevado na gestação é de cerca de 2,5%, com cerca de 0,3-0,5% desses de hipotiroidismo franco.

DIAGNÓSTICO

A dosagem de TSH é o melhor parâmetro para o diagnóstico de hipotiroidismo nas mulheres grávidas. A dosagem de T4 livre realizada por ensaio competitivo pode sofrer interferência da TBG e não ser confiável nessa situação.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

O *screening* universal do hipotiroidismo em todas as gestantes ainda é motivo de muita discussão. Porém, a maioria dos estudos mostra uma boa relação custo-benefício em mulheres acima de 30 anos, mulheres com doença autoimune da tiroide (presença de anticorpos antiperoxidase positivos), presença de outras doenças autoimunes (como *diabetes mellitus* tipo 1, vitiligo, artrite reumatoide), história de abortamento de repetição, história de irradiação cervical, em tratamento para fertilidade, em uso de drogas que interferem na função tiroidiana e história na família de doença autoimune.

DICA/COMENTÁRIOS

Assim que é feito o diagnóstico de hipotiroidismo na gestação, o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado imediatamente. As mulheres que já estão em tratamento com levotiroxina (diagnóstico de hipoti-

roidismo prévio à gestação) devem ter a dose da medicação aumentada assim que souberem da gravidez. Recomenda-se o aumento de 30% da dose utilizada com manutenção dos valores de TSH até 2,5 mUI/L no primeiro e segundo trimestres e até 3,0 mUI/L no terceiro trimestre.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benta G, Vaisman M, Sbarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(4):285-99.
2. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):2543-65.

11 NÓDULO TIROIDIANO

Rosa Paula Mello Biscolla
Rui Monteiro de Barros Maciel

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

O nódulo é um sinal clínico comum a várias doenças tiroidianas, que podem ser classificadas em:

- Alterações benignas (95% dos nódulos): bócio coloide uni ou multinodular, cistos simples ou hemorrágicos, tiroidite de Hashimoto, tiroidite subaguda.
- Alterações malignas (aproximadamente 5% dos casos): carcinomas (papilífero, folicular, medular ou anaplásico), linfoma de tiroide e as metástases de outros tumores para a tiroide.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do nódulo tiroidiano é de 4 a 7% na população geral, quando a palpação é utilizada como método diagnóstico, e de 19 a 67% quando utilizada a ultrassonografia (US) de tiroide. Estudos populacionais em áreas suficientes em iodo mostram que aproximadamente 4 a 7% das mulheres e 1% dos homens adultos apresentam nódulo tiroidiano palpável. Nos últimos anos, a utilização da US de tiroide de forma indiscriminada e a realização de exames subsidiários da região cervical aumentaram ainda mais o número de nódulos diagnosticados. Porém, a US de tiroide não está indicada como rastreamento de doença tiroidiana na mulher.

DIAGNÓSTICO

Os nódulos encontrados à US são geralmente acompanhados de função tiroidiana normal (dosagem de TSH normal), apresentam diâmetro menor do que 1,0 cm e não são palpáveis. Esses nódulos podem ser observados ou puncionados, para realização de estudo citológico, se apresentarem características suspeitas à US (Quadro 1) ou fatores de risco para câncer (Quadro 2). Por outro lado, os nódulos maiores do que 1,0 cm, com função tiroidiana normal, devem ser sempre puncionados, independentemente da característica ultrassonográfica do nódulo.

QUADRO 1 Fatores e características suspeitas de malignidade nos nódulos tiroidianos
Idade < 20 anos ou > 70 anos
Nódulo de consistência endurecida
Nódulo fixo às estruturas vizinhas
Paralisia de corda vocal
Adenopatia cervical ipsilateral
História de exposição à radiação ionizante ou radioterapia cervical na infância ou adolescência
Diagnóstico prévio de câncer de tiroide tratado com tiroidectomia parcial
História familiar (parente de primeiro grau) de câncer de tiroide
Síndromes hereditárias, como neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2)
Síndrome de Cowden, síndrome de Pendren, síndrome de Werner, complexo de Carney, polipose adenomatosa familiar
Nódulo de crescimento rápido ou volumoso com sintomas compressivos
Nódulo endurecido, aderido a planos profundos, pouco móvel; associado à paralisia ipsilateral de corda vocal; ou linfonodomegalia cervical
Nódulo incidentalmente detectado no FDG-PET (como captação focal)

QUADRO 2 Achados ultrassonográficos associados a maior risco de malignidade
Hipoecogenicidade
Microcalcificações
Margens irregulares
Vascularização predominante ou exclusivamente central no Doppler
Diâmetro anteroposterior maior que o transverso

Situações especiais

Nos nódulos tiroidianos acompanhados de hiperfunção tiroidiana, a principal hipótese diagnóstica deve ser de nódulo hiperfuncionante (nódulo autônomo tóxico) e, nesses casos, a realização da cintilografia de tiroide pode auxiliar no diagnóstico.

DICA/COMENTÁRIOS

Frente a um nódulo de tiroide, as duas principais questões que devem ser respondidas são: como está o funcionamento da glândula? Qual a probabilidade de ser câncer? A função tiroidiana pode ser avaliada pela dosagem de TSH. Em relação à probabilidade de câncer frente a um nódulo palpável, maior do que 1,0 cm, ou menor do que 1,0 cm com características clínicas ou ultrassonográficas suspeitas, deve ser realizada punção aspirativa com agulha fina para estudo citológico.

A grande maioria dos nódulos tiroidianos é benigna e merece acompanhamento clínico, apenas 5% dos nódulos são malignos e está indicada cirurgia. Aproximadamente 15-30% dos nódulos podem ser indeterminados e, nestes casos, a conduta pode ser uma nova punção, complementação com testes moleculares ou cirurgias a depender do tamanho do nódulo, características US e citológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maciel RMB, Biscolla RPM. Nódulos e carcinoma de tiroide. In Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB (eds.). Endocrinologia. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 229-330.
2. Rosario PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tiroidiano e câncer diferenciado de tiroide: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57:240-64.
3. Biscolla RPM, Furlanetto RP, Maciel RMB. Nódulos da tiroide. In: DR Borges, AL Colombo, LR Ramos, R Guinsburg, LM Ferreira (eds.). Atualização terapêutica, 25.ed., cap. 230. pp 116-9.
4. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med. 1968;69:537-40.
5. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977;7:481-93.

12 *DIABETES MELLITUS*

Milena Gurgel Teles Bezerra

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica resultante da deficiência absoluta ou relativa de insulina.

EPIDEMIOLOGIA

Atualmente, existem mais de 380 milhões de diabéticos no mundo. A previsão para 2035 é que esse número chegue a quase 600 milhões.

CLASSIFICAÇÃO

Diabetes mellitus do tipo 1

- Representa 5 a 10% de todos os casos.
- É caracterizado por deficiência absoluta de insulina.
- Baixa agregação familiar.
- 95% dos casos têm origem autoimune.
- Acomete geralmente crianças e adolescentes.
- Tratamento é feito com insulina.

Diabetes mellitus do tipo 2

- Representa até 90% dos casos de DM.
- Tem como característica marcante a resistência à insulina. Associa-se a obesidade central, sedentarismo e algum grau de deficiência da célula beta.

- Histórico familiar tem grande importância.
- Acomete geralmente indivíduos após os 40 anos.
- Tratamento inclui mudança de estilos de vida (dieta e atividade física), medicações orais e, eventualmente, insulina.

Diabetes mellitus gestacional

- Hiperglicemia detectada durante a gestação.

Outros tipos

- Hiperglicemia relacionada a defeitos genéticos (diabetes tipo MODY), uso de medicações (p. ex., corticoide), doença do pâncreas exócrino.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico de *diabetes mellitus* tradicionalmente é baseado nos sinais e sintomas relacionados à hiperglicemia.

Sinais e sintomas clássicos: poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia, fadiga.

Entretanto, nos pacientes com *diabetes mellitus* do tipo 2, exames para o rastreamento de estados de intolerância à glicose e de formas assintomáticas (aproximadamente metade dos casos) são necessários, para diagnóstico precoce e prevenção de complicações crônicas. Apesar de também existir uma fase assintomática em pacientes com *diabetes mellitus* do tipo 1, o rastreamento de rotina não está indicado.

EXAMES LABORATORIAIS

O diagnóstico de *diabetes mellitus* pode ser realizado por meio da dosagem de glicemia de jejum, teste de tolerância oral à glicose e, mais recentemente, hemoglobina glicada (Tabela 1). A dosagem de hemo-

TABELA 1 Critérios diagnósticos de *diabetes mellitus*

Exames laboratoriais	Interpretação	Conduta diagnóstica
Glicemia de jejum 75-99 mg/dL	Glicemia de jejum normal	
Glicemia de jejum ≥ 100 – < 126 mg/dL	Glicemia de jejum alterada*	Realizar teste de tolerância à glicose oral com 75 g de glicose
Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL	Hiperglicemia de jejum (*diabetes mellitus*)	Repetir glicemia de jejum em dia subsequente; caso ≥ 126 mg/dL: *diabetes mellitus*
Glicemia duas horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose > 200 mg/dL	*Diabetes mellitus*	
Glicemia > 140 mg/dL e < 200 mg/dL após 120 minutos de sobrecarga oral com 75 g de glicose	Tolerância à glicose diminuída*	
Glicemia > 200 mg/dL em amostra colhida a qualquer hora do dia com sintomas característicos	*Diabetes mellitus*	
Hemoglobina glicada (HbA1c)# 5,7-6,4%	Alteração de HbA1c*	
HbA1c ≥ 6,5%		Repetir HbA1c em dia subsequente; caso ≥ 6,5%: *diabetes mellitus*

- Duas glicemias de jejum > 126 mg/dL; ou
- Uma glicemia 2 horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose > 200 mg/dL
- Duas dosagens de hemoglobina glicada ≥ 6,5%; ou
- Glicemia > 200 mg/dL em amostra colhida a qualquer hora do dia com sintomas característicos

* Consideradas categorias de risco aumentado para desenvolvimento de diabetes (pré-diabetes). Para todas as três situações, o risco é contínuo, estendendo-se do limite inferior do intervalo e torna-se progressivamente maior nos limites superiores. # A dosagem deve ser realizada por método certificado pelo National Glycoemoglobin Standardization Program (NGSP).

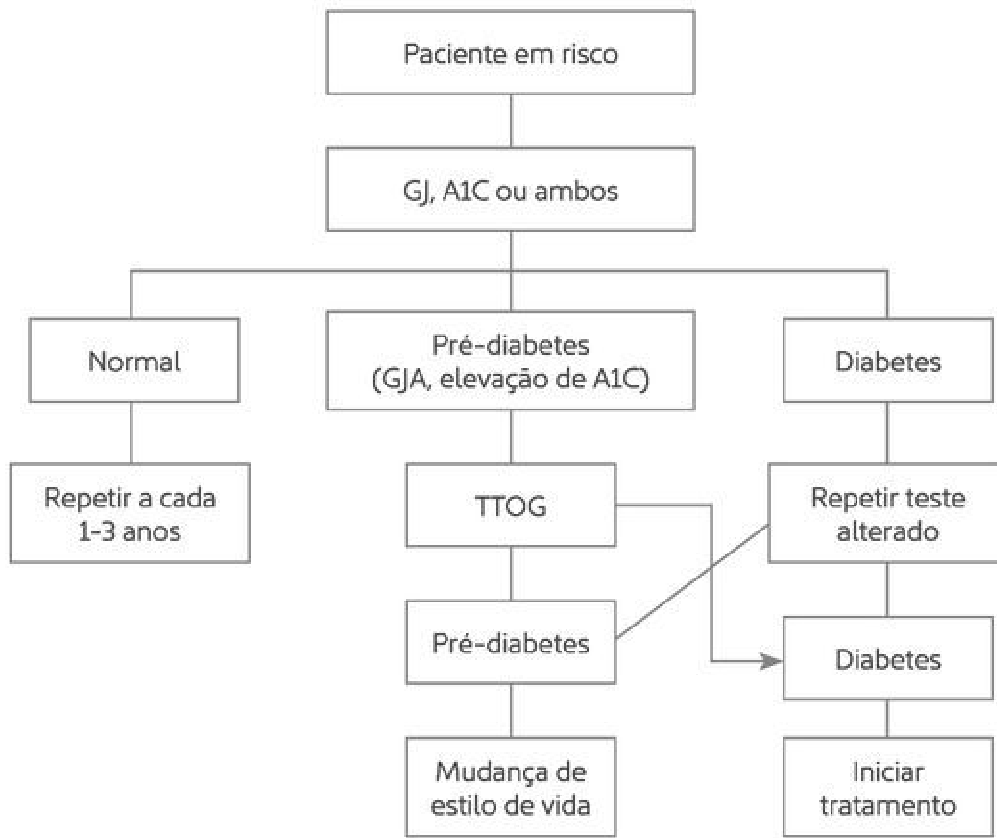


FIGURA 1 Fluxograma para investigação de *diabetes mellitus*. A1c: hemoglobina glicada; GJA: glicemia de jejum alterada; TTOG: teste oral de tolerância à glicose. Adaptada de Inzucchi SE et al. NEJM. 2012.

globina glicada deve ser realizada por um método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

RASTREAMENTO

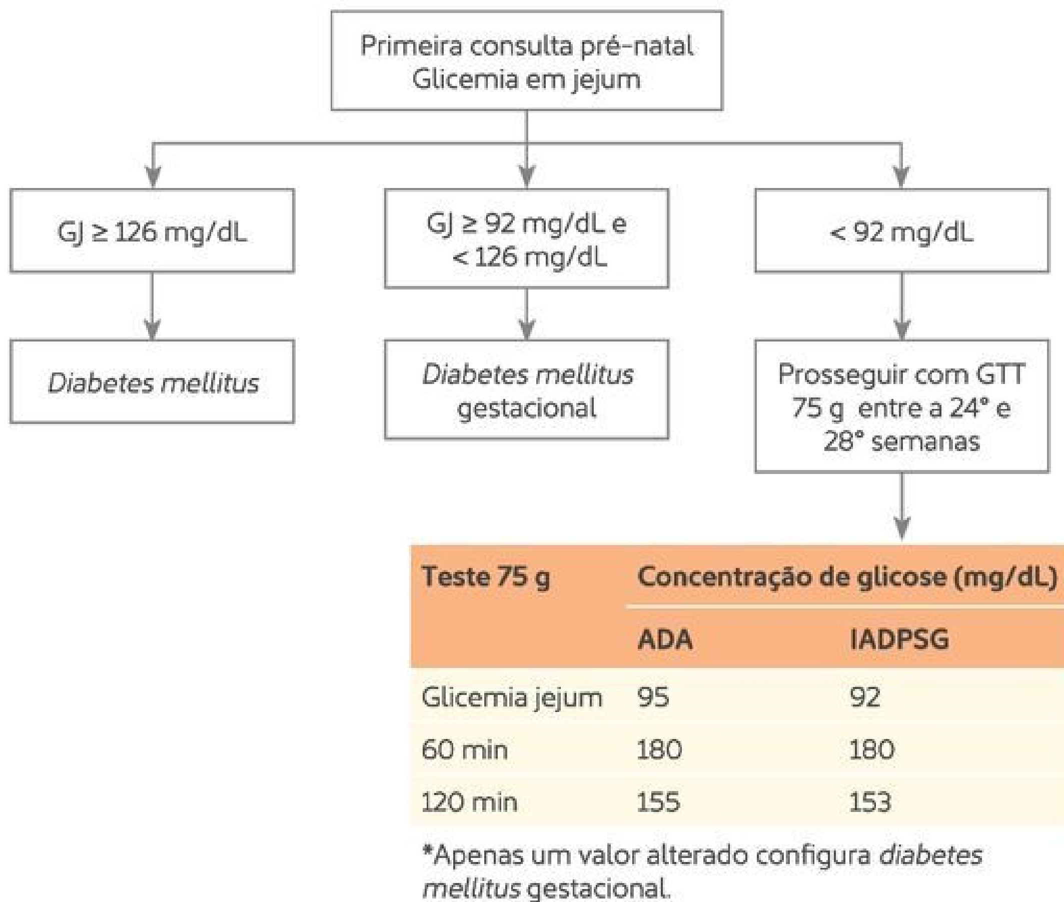
O rastreamento está particularmente indicado em indivíduos com IMC > 25, apresentando um ou mais fatores de risco para DM (Quadro 1), entre eles: história positiva de DM em parente de primeiro grau, sedentarismo, pressão arterial ≥ 140 × 90 mmHg, dislipidemia (HDL < 35 mg/dL e TG > 250 mg/dL), antecedente de diabetes gestacional ou parto de bebê com mais de 4 kg, síndrome dos ovários

policísticos, história de doença cardiovascular, presença de sinais de resistência à insulina (*acantose nigricans*). Na ausência desses critérios, o rastreamento deve se iniciar aos 45 anos de idade.

QUADRO 1 Fatores de risco para *diabetes mellitus*
História positiva de diabetes em parente de primeiro grau
Sedentarismo
Grupos étnicos de maior risco (afro-americanos, latinos, índios, asiáticos e moradores das ilhas do Pacífico)
Hipertensão arterial sistêmica (≥ 140/90 mmHg ou uso de anti-hipertensivo)
Dislipidemia (HDL-colesterol ≤ 35 mg/dL e/ou triglicérides ≥ 250 mg/dL)
Antecedente de diabetes gestacional ou parto de bebê com peso > 4 kg
Síndrome dos ovários policísticos
História de doença cardiovascular
Presença de sinais de resistência à insulina (acantose nigricans)

Diabetes mellitus gestacional

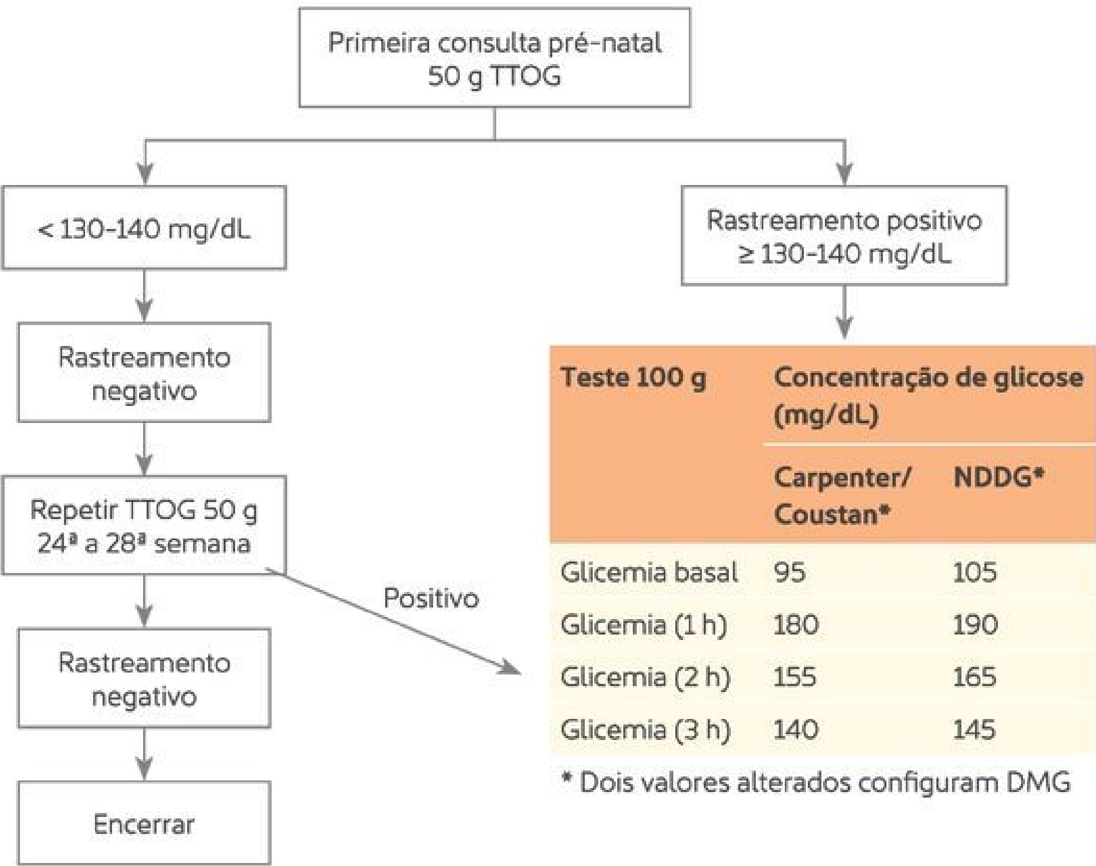
O rastreamento de *diabetes mellitus* gestacional pode ser feito em apenas uma etapa ou em duas. No primeiro caso, usam-se 75 g de glicose, com dosagens de glicemia basal e após 60 e 120 minutos da sobrecarga (Figura 2). No segundo, utilizam-se 50 g de glicose, com medida da glicemia depois de uma hora, sem necessidade de jejum. Caso o teste seja positivo, é preciso realizar um segundo teste, desta vez, porém, com 100 g de glicose via oral (Figura 3).



Teste 75 g	Concentração de glicose (mg/dL)	
	ADA	**IADPSG**
Glicemia jejum	95	92
60 min	180	180
120 min	155	153

*Apenas um valor alterado configura *diabetes mellitus* gestacional.

FIGURA 2 Rastreamento de *diabetes mellitus* gestacional – "*one step approach*". GTT: teste de tolerância à glicose. Fonte: IADPSG, Diabetes Care, março, 2010; Diabetes Care, jan 2012.



Teste 100 g	Concentração de glicose (mg/dL)	
	Carpenter/ Coustan*	NDDG*
Glicemia basal	95	105
Glicemia (1 h)	180	190
Glicemia (2 h)	155	165
Glicemia (3 h)	140	145

* Dois valores alterados configuram DMG

FIGURA 3 Rastreamento de *diabetes mellitus* gestacional (DMG) – "*two step approach*". TTOG: teste oral de tolerância à glicose. Fonte: Brody SC. Practice bulletin. Obstet Gynecol. 2013.

SEÇÃO 2

GINECOLOGIA GERAL

13

CORRIMENTO GENITAL

Gustavo Arantes Rosa Maciel

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

Corrimento genital é uma das condições mais frequentes no consultório ginecológico. Essas alterações podem se apresentar com sintomatologia clínica significante ou podem ser assintomáticas e detectadas durante um exame de rotina.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 75% das mulheres apresentarão pelo menos um episódio de candidíase durante suas vidas. Infecções recorrentes podem ocorrer em 5% da população feminina.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se baseia eminentemente na clínica e no exame especular. Sintomas clínicos como prurido, ardência, edema, eritema e dor são os mais comuns. A secreção genital é considerada anormal quando há aumento no volume, odor anormal, mudanças na consistência e na cor.

O exame a fresco poder ser útil no diagnóstico diferencial. A cultura de secreção vaginal pode auxiliar, porém apresenta limitações importantes frente à diversidade da flora vaginal.

Testes de biologia molecular possuem alta sensibilidade e especificidade e atualmente são ferramentas diagnósticas essenciais.

QUADRO 1 Corrimento vaginal

	Sintomatologia	Corrimento	Exame a fresco
Candidíase	Prurido, desconforto genital importante, hiperemia, edema, disúria, dispareunia, escoriações	Branco, com grumos, de quantidade variável (tipo nata de leite), sem bolhas	Presença de pseudo-hifas com solução salina ou KOH 10%. pH < 4,5; teste de KOH negativo
Vaginose bacteriana	Corrimento com odor amínico, habitualmente sem prurido	Quantidade moderada a volumosa, cor branco-acinzentada, com bolhas, aderente às paredes vaginais, sem sinais inflamatórios	Presença de células indicadoras (*clue cells*), ausência de leucócitos, flora cocobacilar. pH > 4,7; teste de KOH 10% positivo
Tricomoníase	Corrimento purulento intenso, com odor desagradável, hiperemia, edema vulvar e vaginal, dispareunia	Quantidade profusa, cor amarelo-esverdeada, fluido, com bolhas, não aderente a paredes	Presença de grande quantidade de leucócitos polimorfonucleares; presença de tricomonas ao exame. pH 5,0-6,0; teste KOH 10% pode ser positivo

KOH: hidróxido de potássio.

CAUSAS DE VAGINITE

Infecciosas

- Candidíase.
- Vaginose bacterina.
- Infecções bacterianas secundárias (corpo estranho).
- Tricomoníase.
- Infecções virais.
- Vaginite inflamatória descamativa (responsiva a clindamicina).
- Parasitose.

Não infecciosas

- Vaginite atrófica
- Vaginite alérgica
- Corpo estranho
- Colagenoses /síndromes penfigoides
- Síndrome de Behçet

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camargos AF, Silva-Filho AL, Carneiro MM, Lemos CNCD, Melo VH. Manual de sobrevivência do ginecologista e obstetra, 2.ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2009.
2. DeCherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N, Roman A. Current diagnosis & treatment in obstetrics and gynecology, 10.ed. Philadelphia: Mc Graw Hill; 2007.

14 INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Jorge Luiz Mello Sampaio

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

As infecções do trato urinário (ITU) têm como principal agente etiológico a *Escherichia coli* e são as infecções bacterianas que mais frequentemente levam as mulheres a buscarem auxílio médico. Estima-se que resultem em mais de 8,6 milhões de consultas por ano nos Estados Unidos. Em função das crescentes taxas de resistência aos antimicrobianos, o diagnóstico microbiológico, com a realização de testes de sensibilidade antimicrobiana, tem sido em um grande número de casos fundamental para o correto manejo terapêutico.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que pelo menos 50% da população feminina tenha um episódio de ITU ao longo de sua vida. A incidência de cistite é variável, havendo relatos de incidência de 0,7 por indivíduo-ano em estudantes universitárias e de 0,07 por indivíduo-ano em mulheres pós-menopausa. Em mulheres hígidas, os dois principais fatores de risco para ITU são atividade sexual e uso de preservativos com espermicida. Em todas as faixas etárias estudadas, a maior incidência é de infecções causadas por *E. coli*, correspondendo a mais de 70% dos casos. Dados do Fleury referentes a pacientes atendidas na unidades da cidade de São Paulo, durante o período de 2007 a 2010, indicam que 31% das amostras de urina cultivadas são de mulheres na faixa etária de 15 a 45 anos, 17% na faixa de 46 a 60 anos e 41% na faixa acima de 60 anos. Um fato preocu-

pante é a crescente taxa de resistência às fluorquinolonas, sendo de 14% na faixa etária de 15 a 45 anos e 33% na faixa etária acima de 60 anos.

DIAGNÓSTICO

O raciocínio diagnóstico deve considerar a presença de sintomas como febre, dor lombar, que são sugestivos de pielonefrite, e outros sintomas frequentes nos casos de cistite, como disúria, estrangúria e urgência urinária. A presença ou não de leucorreia também é importante para o raciocínio diagnóstico. Um algoritmo básico é proposto na Figura 1.

Em geral, a presença concomitante de sintomatologia, piúria e bacteriúria e ausência de leucorreia permitem o diagnóstico de ITU. A cultura de urina tem papel relevante na confirmação do diagnóstico, conforme recentemente demonstrado por Hooton e colaboradores, que compararam as culturas de materiais coletados por sondagem vesical e micção espontânea (segundo jato) em cerca de 200 mulheres pré-menopausa. Esse estudo confirmou a excelente correlação entre o isolamento de *E. coli* ou *Staphylococcus saprophyticus* na amostra de segundo jato e na amostra coletada por sondagem vesical, mas na maioria absoluta dos casos nos quais foi detectado *Enterococcus* ou *Streptococcus agalactiae* em amostra de urina obtida por micção espontânea, esses microrganismos não foram detectados na amostra coletada por sondagem vesical. Esse achado aponta a necessidade de eventual coleta com sondagem vesical para confirmação diagnóstica no caso de isolamento de *Enterococcus* ou *Streptococcus agalactiae,* mesmo em pacientes sintomáticas.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Bacteriúria assintomática

A ITU assintomática é um diagnóstico microbiológico, em função da ausência de sinais e sintomas. Os critérios mais aceitos para sua

definição em mulheres consistem de duas culturas de amostra de jato médio de urina, coletadas em dias distintos, positivas para a mesma espécie bacteriana, em contagem $\geq 10^5$ UFC/mL. Ocorre em 1 a 5% das mulheres saudáveis em fase reprodutiva, e torna-se mais prevalente em gestantes (1,9 a 9,5%), em mulheres com idade entre 50 e 70 anos (2,8 a 8,6%) e em mulheres diabéticas (9,0 a 27%). Quando a amostra é coletada com cateter uretral, um único resultado positivo com contagem $\geq 10^2$ UFC/mL é suficiente para o diagnóstico de infecção assintomática. Um conceito importante é que a presença de piúria não permite diferenciar ITU assintomática de ITU sintomática e não deve ser utilizada para definir conduta terapêutica. A piúria está presente em cerca de 32% das mulheres jovens, 70% das mulheres diabéticas, e 30 a 70% das gestantes com bacteriúria assintomática.

O agente etiológico mais prevalente, como nos demais grupos, é *E. coli*, mas no grupo com cateterismo prolongado *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de enterobactérias que degradam a ureia, a exemplo de *Proteus mirabilis* e *Morganella morganii,* também são frequentes. Há consenso apenas no tratamento de pacientes com ITU assintomática que serão submetidos a procedimentos urológicos. Nos demais pacientes, o tratamento da ITU assintomática não reduz a frequência de ITU sintomática.

Infecção urinária na gestação

A chance de progressão, de bacteriúria assintomática ou cistite, para pielonefrite durante a gestação é significativamente maior do que na população feminina em geral; portanto, a cultura de urina deve ser solicitada rotineiramente em pacientes assintomáticas na 16ª semana de gestação. Caso a cultura seja negativa e não haja história de fatores de risco para ITU ou história de ITU de repetição, não há necessidade de novas culturas durante a gestação. Em caso de positividade da cultura de urina, recomenda-se a realização de culturas subsequentes após o tratamento, assim como os casos em que a cultura inicial é negativa, mas há fatores de risco ou história de ITU de repetição. Entretanto, não há consenso

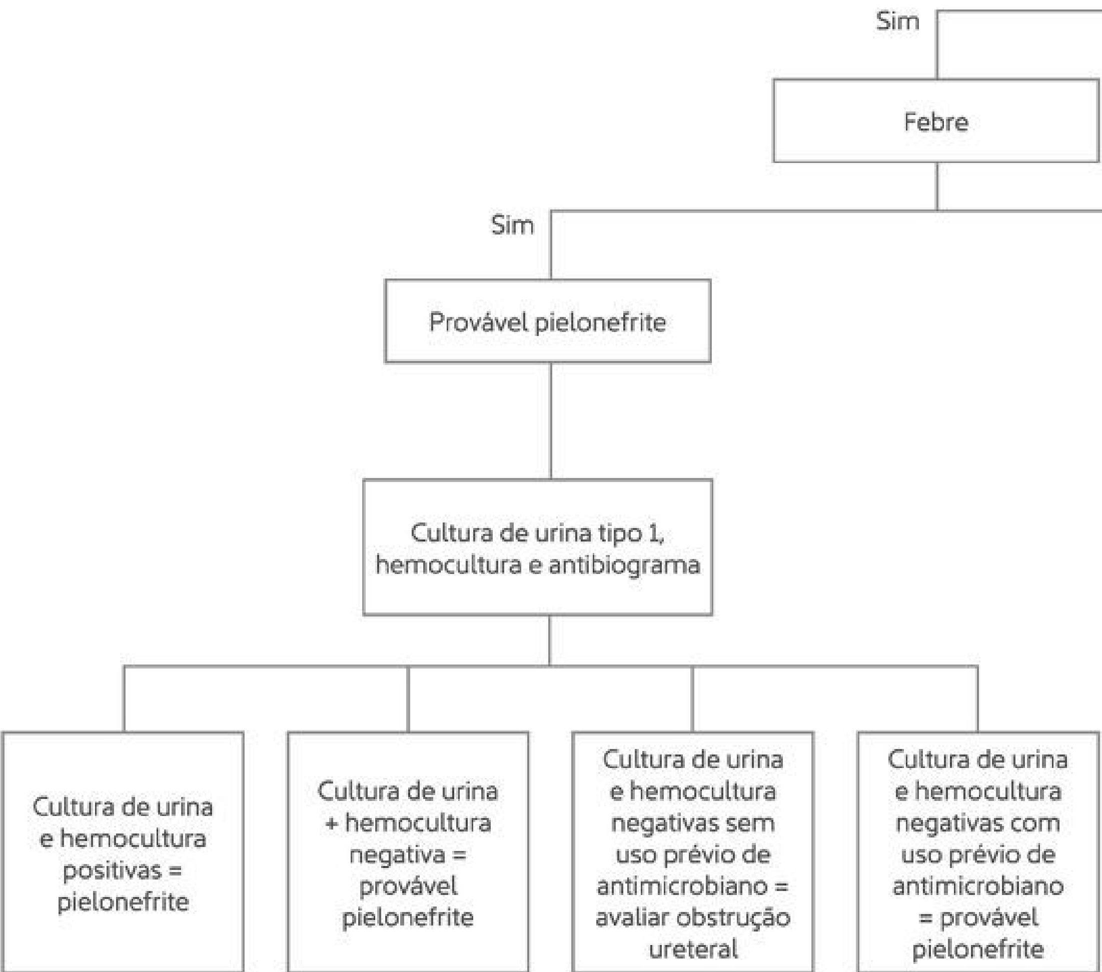
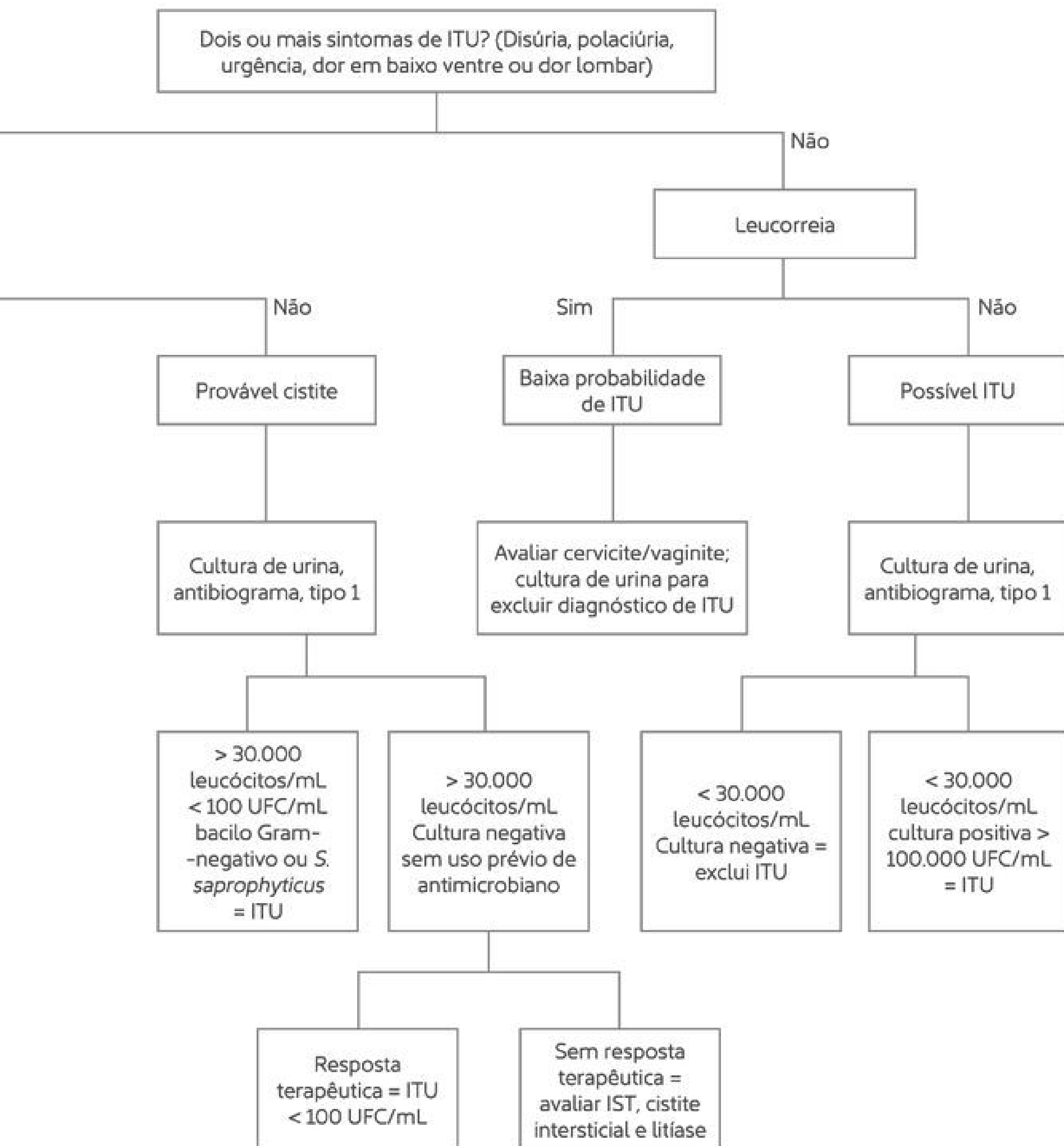


FIGURA 1 Fluxograma para diagnóstico de infeccão de trato urinário (ITU).


Dois ou mais sintomas de ITU? (Disúria, polaciúria, urgência, dor em baixo ventre ou dor lombar)
Não
Leucorreia
Não
Sim
Não
Provável cistite
Baixa probabilidade de ITU
Possível ITU
Cultura de urina, antibiograma, tipo 1
Avaliar cervicite/vaginite; cultura de urina para excluir diagnóstico de ITU
Cultura de urina, antibiograma, tipo 1
> 30.000 leucócitos/mL < 100 UFC/mL bacilo Gram--negativo ou *S. saprophyticus* = ITU
> 30.000 leucócitos/mL Cultura negativa sem uso prévio de antimicrobiano
< 30.000 leucócitos/mL Cultura negativa = exclui ITU
< 30.000 leucócitos/mL cultura positiva > 100.000 UFC/mL = ITU
Resposta terapêutica = ITU < 100 UFC/mL
Sem resposta terapêutica = avaliar IST, cistite intersticial e litíase

quanto à periodicidade das culturas. O exame de urina tipo 1 não deve ser utilizado como triagem para a realização de cultura, uma vez que em 30 a 70% dos casos de bacteriúria com contagem ≥ 10^5 UFC/mL pode não haver aumento do número de leucócitos. Os agentes são os mesmos detectados em mulheres não gestantes, exceto quanto à maior incidência de *Streptococcus agalactiae* (grupo B).

COMO PEDIR

O segundo jato de urina tem sido a amostra padrão para diagnóstico de ITU. Recomenda-se que na suspeita de ITU sejam solicitados exame de urina tipo 1, cultura de urina (segundo jato) e antibiograma.

CUIDADOS NA COLETA

As pacientes que apresentam leucorreia ou fluxo menstrual devem ser posicionadas em mesa ginecológica para colocação de absorvente interno antes da realização da antissepsia para a coleta.

DICA/COMENTÁRIOS

O segundo jato de urina tem sido a amostra padrão para diagnóstico de ITU, mas em pacientes com queixa de disúria terminal e início recente dos sintomas pode haver baixa contagem bacteriana no segundo jato, o que pode levar a resultados falsamente negativos. Isso se deve ao fato de que a maioria absoluta das ITU ocorre por via ascendente. Nesses casos, as culturas pareadas do primeiro e do segundo jatos permitirão o diagnóstico.

Nos casos em que há presença de piúria e a cultura do segundo jato é negativa, devem ser investigadas causas de uretrite, com *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, ou ainda litíase, esta frequentemente associada à hematúria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. Vital Health Stat. 2011;169:1-38.
2. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med. 1996;335:468-74.
3. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. Am J Med. 2004;117:903-11.
4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54.
5. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. N Engl J Med. 2013;369(20):1883-91.

15

DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Carolina dos Santos Lázari
Celso Francisco Hernandes Granato
Jorge Luiz Mello Sampaio

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) englobam diferentes enfermidades causadas por bactérias, vírus ou parasitas, que são transmitidas pelo contato sexual vaginal, anal ou oral. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de um milhão de pessoas ao dia adquirem alguma DST. Destaca-se que algumas dessas doenças aumentam o risco de aquisição de HIV em pelo menos três vezes, o que reforça a importância do diagnóstico correto e do tratamento. A seguir, discorre-se sobre as principais características clínicas e diagnósticas das DST mais comuns.

INFECÇÃO POR HIV

Todos os anos, entre 35.000 e 40.000 novos casos de infecção pelo HIV são diagnosticados no Brasil. No ano de 2012, a taxa de detecção foi de 20,2 novos casos a cada 100.000 habitantes. As maiores taxas de detecção são encontradas na faixa etária entre os 30 e 49 anos. Por outro lado, observa-se uma tendência ao aumento entre jovens de 15 a 24 anos e em maiores de 50 anos. A relação entre os sexos hoje é de 1,9 casos em homens para cada caso em mulheres.

O médico ginecologista tem papel na identificação de oportunidades de testagem para o HIV. Teoricamente, todas as mulheres com vida sexual ativa que não usam preservativo em todas as relações sexuais, independentemente do número de parceiros, estão em risco de aquisição do HIV. Desse modo, a todas as mulheres que procuram atendimento

ginecológico, mesmo que de rotina, deve ser oferecida a testagem para o HIV em algum momento. A periodicidade do teste deve ser avaliada individualmente conforme a vulnerabilidade de cada paciente.

Aquelas expostas a maior risco de aquisição do vírus – como as que tiveram ou cujos parceiros tiveram relações sexuais desprotegidas com mais de um parceiro desde a sua última sorologia, as profissionais do sexo, as parceiras sorodiscordantes de indivíduo HIV-positivo, e as usuárias ou parceiras de usuários de drogas injetáveis – precisam ser testadas pelo menos anualmente. É necessária a obtenção de consentimento, que não precisa ser por escrito.

Todas as gestantes devem ser testadas para o HIV, já no primeiro trimestre, com o intuito de instituir precocemente as medidas de prevenção de transmissão vertical. Em locais onde a prevalência de infecção por HIV é alta, recomenda-se que as gestantes soronegativas no primeiro trimestre sejam testadas novamente no terceiro trimestre, antes de 36 semanas. Recomenda-se, ainda, que todas as gestantes que não tenham sido testadas no pré-natal recebam o teste rápido no momento do parto.

QUADRO 1 Indicações de sorologia anti-HIV na avaliação ginecológica
Todas as mulheres sexualmente ativas, a qualquer momento conforme a disposição da paciente, com periodicidade dependente do risco de exposição, sobretudo as que pretendem engravidar (anualmente para as de alto risco)
Mulheres com diagnóstico de qualquer DST (incluindo HPV) ou de neoplasia cervical invasiva
Mulheres com história de candidíase vulvovaginal, herpes simples genital ou lesões relacionadas ao HPV, exuberantes, intensamente recorrentes ou refratários a tratamento
Todas as gestantes no primeiro trimestre, podendo ser indicada a repetição do exame no terceiro trimestre e no momento do parto (teste rápido)
Mulheres que relatem violência ou exposição sexual consensual de risco, no tempo zero e após 30 dias

Vale lembrar que existe um período de tempo entre a aquisição da infecção e a positivação dos testes sorológicos, que pode variar entre duas semanas e 3 meses, dependendo da metodologia utilizada. A maioria dos laboratórios utiliza atualmente métodos imunoenzimáticos de 3ª ou 4ª geração, que se tornam positivos, em média, entre 3 e 4 semanas de infecção. Assim, para mulheres que relatem exposição de risco recente, esse período deve ser considerado para avaliação do valor preditivo negativo do teste. Aconselha-se a repetição do teste 30 dias após o primeiro resultado negativo, ou a pesquisa do RNA do vírus por PCR, nas suspeitas de infecção aguda.

SÍFILIS

A sífilis é uma doença sistêmica de etiologia bacteriana, causada pelo *Treponema pallidum*. Do ponto de vista clínico, a doença é dividida em fases – que podem ser superponíveis, ou intercaladas por períodos variáveis de latência. É fundamental o rastreamento da infecção em pacientes assintomáticas, nas situações de exposição de risco e, sobretudo, na gestação.

As recomendações de diagnóstico são variáveis conforme a fase clínica. A fase primária habitualmente precede o desenvolvimento de anticorpos e os testes sorológicos podem ser negativos. Assim, recomenda-se a pesquisa direta do *Treponema pallidum* por microscopia de campo escuro no raspado da lesão.

Já a sífilis secundária é caracterizada por altos títulos de anticorpos, que podem ser detectados por métodos treponêmicos (FTA-Abs, ensaios imunoenzimáticos e quimioluminescentes, TP-hemaglutinação) e não treponêmicos (VDRL, RPR). O uso de um único teste é insuficiente para o diagnóstico de sífilis, sendo necessária a combinação de pelo menos duas metodologias. Os testes treponêmicos, uma vez positivos, usualmente persistem positivos por toda a vida do indivíduo, a despeito do tratamento. Logo, sua positividade isolada pode representar apenas infecção pregressa, comumente denominada cicatriz sorológica.

QUADRO 2 Manifestações clínicas da sífilis

Fase clínica	Manifestações
Sífilis primária	Lesão ulcerada no local da inoculação do treponema. Habitualmente genital externa, mas pode ser ectocervical, perianal, retal, labial, oral ou na pele. A úlcera, caracteristicamente é indolor, tem bordas elevadas e fundo limpo. Autolimitada, com cicatrização em até duas semanas
Sífilis secundária	Surge, em média, entre 4 e 6 semanas após a infecção e corresponde à fase de bacteriemia e disseminação do treponema. Caracteriza-se por exantema maculopapular, inicialmente róseo e a seguir acastanhado, envolvendo todo o corpo, inclusive palmas e plantas, com descamação, e abrangendo as mucosas. Acompanha febre, linfadenomegalias múltiplas e, menos frequentemente, hepatoesplenomegalia
Sífilis latente precoce	Assintomática. Segue-se à resolução da fase secundária, no primeiro ano após a infecção
Sífilis latente tardia	Assintomática, a partir de um ano depois da infecção
Sífilis terciária	Lesões cutâneas gomosas, lesões ósseas, manifestações cardiovasculares (aneurismas, aortite) e neurológicas (*tabes dorsalis*). Geralmente, manifesta-se anos depois da aquisição da infecção, se não for instituído tratamento
Neurossífilis	Alterações de pares cranianos, meningite, AVC, alteração cognitiva, diminuição de acuidade visual ou auditiva. Pode ocorrer a qualquer momento durante o curso da infecção a partir da fase secundária

O acompanhamento sorológico com teste não treponêmico, utilizando a mesma técnica empregada no diagnóstico, é recomendado trimestralmente nos primeiros 12 meses após o tratamento e semestralmente até os 24 meses, para os casos que persistirem positivos após 1 ano. Nesse período, esperam-se títulos decrescentes de anticorpos, de pelo menos duas diluições, embora o declínio possa ser mais lento em indivíduos que já tiveram outros episódios de sífilis. A recorrência dos sintomas, a persistência de títulos estáveis por mais de 12 meses, e o declínio seguido pelo aumento sustentado de pelo menos duas diluições nos títulos indicam falha terapêutica ou reinfecção.

QUADRO 3 Interpretação dos testes sorológicos para sífilis

Treponêmico 1	Não treponêmico	Treponêmico 2	Resultado	Interpretação
Não reagente	Não realizado	Não realizado	Não reagente	Exame negativo para sífilis
Reagente	Reagente	Não realizado	Reagente	Exame positivo para sífilis, com evidência de atividade da doença, sobretudo – mas não exclusivamente – se o título de RPR for ≥ 1:16
Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Um exame positivo para sífilis apenas nas técnicas treponêmicas pode corresponder às seguintes situações, em ordem decrescente de probabilidade: 1) infecção pregressa tratada ou não tratada ("cicatriz sorológica"); 2) infecção primária inicial; 3) reação cruzada
Reagente	Não reagente	Não reagente	Inconclusivo	A positividade em apenas uma das técnicas treponêmicas pode indicar exame falso-positivo. Assim, é necessário considerar a repetição da sorologia em 15 dias e/ou a investigação de outras etiologias, conforme a história clínica do paciente

Gestantes

Todas as gestantes devem ser testadas para sífilis já na primeira consulta pré-natal por meio de testes não treponêmicos, seguidos por confirmação com testes treponêmicos. A positividade dos testes não treponêmicos nas gestantes sem história prévia de tratamento de sífilis deve ser valorizada em qualquer título e motivar prescrição de terapia adequada como parte dos esforços para prevenir a transmissão vertical da doença. O controle de tratamento com teste não treponêmico deve ser realizado mensalmente.

Parceiros

A transmissão de sífilis ocorre apenas a partir de pacientes com lesões mucocutâneas ativas e em menor escala a partir de indivíduos infectados assintomáticos durante o primeiro ano de infecção, sendo mais rara daí por diante. Contudo, qualquer pessoa potencialmente exposta a parceiro com sífilis em qualquer estágio deve ser avaliada clínica e sorologicamente.

- Parceiros que devem ser avaliados:
  - Todos os parceiros no intervalo de 3 meses + duração dos sintomas de pacientes com sífilis primária.
  - Todos os parceiros no intervalo de 6 meses + duração dos sintomas de pacientes com sífilis secundária.
  - Todos os parceiros no intervalo de 1 ano de pacientes com sífilis latente.

URETRITES, VAGINITES E ENDOCERVICITES

As uretrites são inflamações uretrais classicamente caracterizadas por secreção uretral mucopurulenta, disúria e prurido uretral. Embora possam ter causas não infecciosas, a etiologia infecciosa é a mais frequente, sendo os principais agentes a *Neisseria gonorrhoeae* e a

Chlamydia trachomatis. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma genitalium e *Trichomonas vaginalis* também podem ser implicados na etiologia das uretrites.

A presença de diplococos gram-negativos intracelulares (DGNI) no exame bacterioscópico da secreção uretral indicam infecção por *N. gonorrhoeae*, que frequentemente é acompanhada por infecção por *C. trachomatis*. A contagem de leucócitos superior a cinco células por campo no esfregaço confirma o diagnóstico de uretrite.

É importante ressaltar que o uso prévio de antimicrobianos e a micção imediatamente antes da coleta do material podem diminuir a sensibilidade da bacterioscopia. Recomenda-se um período de pelo menos 2 horas sem urinar antes da coleta da secreção. Após tratamento empírico, as pacientes devem ser reavaliadas em 7 a 10 dias para verificar a resposta ao tratamento.

Para o diagnóstico específico, os testes moleculares para pesquisa do DNA de *N. gonorrhoeae* e de *C. trachomatis* são o método de escolha, dada sua alta sensibilidade e especificidade. Nos casos de uretrite, o material preferencial é a urina de primeiro jato, visto que nesse material a sensibilidade dessas técnicas é equivalente àquela na secreção uretral, que tem coleta mais invasiva e desconfortável.

Na indisponibilidade de exames moleculares, a cultura de secreção uretral permite o isolamento de gonococos, em meios específicos, mas tem sensibilidade muito baixa para clamídia, não sendo recomendada para investigação dessa etiologia. Para o isolamento de micoplasma e ureaplasma, é necessário solicitar uma cultura específica.

Nas mulheres, os agentes comumente relacionados com as uretrites em homens frequentemente causam vaginites e endocervicites. Ressalta-se que a endocervicite pode ser assintomática em 70% das mulheres, ou cursar sem corrimento vaginal, com queixas como disúria, dispaurenia e desconforto pélvico. O diagnóstico diferencial das cervicites por gonococo e clamídia com outras causas de corrimento vaginal requer, pelo menos, o exame bacterioscópico da secreção vaginal, que pode contribuir para o tratamento direcionado. A presença de mais de 10 leucócitos por campo no esfregaço, na ausência de tricomoníase, está

relacionado com endocervicite. Embora a visualização de DGNI na secreção endocervical seja específica para a infecção por gonococo, tem baixa sensibilidade diagnóstica (em torno de 50%). A sensibilidade microscópica para a pesquisa de tricomonas varia entre 50 e 70%.

Para investigação específica de *N. gonorrhoeae* e de *C. trachomatis* agentes, o método de escolha é a PCR no raspado endocervical, que é mais sensível do que a mesma técnica executada na secreção vaginal. A urina de primeiro jato pode ser utilizada somente se a paciente também apresentar sintomas compatíveis com uretrite. O exame bacterioscópico da secreção vaginal ou endocervical não apresenta sensibilidade suficiente para excluir o diagnóstico de gonococo. A cultura de secreção vaginal pode ajudar a nortear a escolha terapêutica para gonorreia e a identificar vaginose bacteriana concomitante. Pode ser acrescentada uma cultura específica para tricomonas, que tem sensibilidade de 80% e é o padrão-ouro para esse diagnóstico.

Existem testes moleculares disponíveis para a pesquisa de *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*, isoladamente ou multiplexados. Contudo, os dados envolvendo esses agentes na etiologia de uretrites e cervicites são controversos, de maneira que é preferível a utilização de técnicas quantitativas para respaldar o tratamento.

Rastreamento de *Chlamydia trachomatis*

Além da investigação nas mulheres com sinais e sintomas de endocervicite, o rastreamento laboratorial da infecção por *C. trachomatis* é recomendado anualmente para todas as mulheres com idade igual ou inferior a 25 anos sexualmente ativas, e para as mais velhas com fatores de risco. Para esse fim, os testes moleculares no raspado endocervical têm sensibilidade superior à cultura, sendo, portanto, preferenciais. A cultura tem alta especificidade, mas sensibilidade abaixo do desejável. Existem ainda ensaios de fluorescência direta e hibridação *in situ* em materiais genitais, que podem ser utilizados somente nos contextos em que os testes moleculares não estiverem disponíveis.

A sorologia tem valor limitado para a investigação da infecção urogenital não complicada por *C. trachomatis* e não deve ser utilizada para rastreamento. A pesquisa de anticorpos anticlamídia pode ser realizada por imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático indireto e microimunofluorescência indireta. Recomenda-se a detecção quantitativa de IgG, IgM e IgA, podendo ser consideradas positivas para infecção recente as mulheres que apresentarem aumento significativo de IgA e/ou IgM e IgG (ao menos dois títulos) entre uma amostra coletada na fase aguda e outra na convalescente. Contudo, infecções prévias por *C. trachomatis* – que se resolvem espontaneamente em até 50% dos casos – podem deixar níveis séricos de anticorpos elevados, tornando difícil a distinção temporal de um processo infeccioso; além disso, podem ocorrer reações cruzadas com outras espécies de clamídias. Os testes sorológicos devem ser reservados para o diagnóstico de linfogranuloma venéreo (LGV), salpingites, em que os títulos de anticorpo IgG são frequentemente elevados (maiores ou iguais a 1/256, se realizados por IFI), além das investigações de infertilidade e gravidez ectópica.

CANCRO MOLE

Causado pela bactéria *Haemophillus ducreyi*, o cancroide ou cancro mole é caracterizado por uma úlcera, habitualmente genital ou em qualquer local onde tenha ocorrido a inoculação do agente, rasa, de bordas regulares e elevadas, com fundo fibrinopurulento e habitualmente dolorosa. Pode haver mais de uma lesão, mais frequentemente em locais em que duas superfícies mucosas permanecem em contato, como os pequenos e os grandes lábios. É frequente a ocorrência de linfadenopatia inguinal, com aspecto inflamatório e que pode fistulizar.

O diagnóstico se faz pelo exame bacterioscópico e pela cultura do raspado da lesão. É essencial a investigação concomitante de sífilis, uma vez que em sua fase primária a doença pode assumir aspecto muito semelhante, especialmente se houver infecção secundária da úlcera.

Grandes linfadenopatias com fistulização suscitam o diagnóstico diferencial com LGV.

HERPES GENITAL

As lesões causadas pelo vírus herpes *simplex* (HSV) são bastante características, permitindo frequentemente o diagnóstico clínico. Trata-se de múltiplas pequenas lesões vesiculares sobre base eritematosa, agrupadas, intensamente dolorosas, que a seguir se rompem, tornando-se exulcerações que podem coalescer em uma úlcera maior. O agente principal é o HSV-2, embora o HSV-1 também possa estar envolvido. Ambos se caracterizam por reativações de frequência variável (menos nas infecções por HSV-1), mesmo em mulheres sadias, causando lesões recorrentes. O sítio mais frequente é a vulva, mas podem ocorrer lesões perianais e na pele do períneo.

Os exames laboratoriais são recomendados quando o aspecto da lesão não é característico – por exemplo, na fase em que já não há mais vesículas – e para diferenciar entre HSV-1 e HSV-2, sobretudo no primeiro episódio, uma vez que as implicações prognósticas são diferentes.

Os métodos de escolha são aqueles que pesquisam o vírus diretamente no raspado das lesões, sejam os moleculares, seja o isolamento viral. A PCR é mais sensível e de resultado mais rápido do que o isolamento: a sensibilidade da cultura é ainda menor nas recorrências, e cai rapidamente com o passar dos dias de evolução, além de nem sempre permitir a determinação do subtipo viral. Os resultados negativos, mesmo da PCR, não excluem o diagnóstico, uma vez que a eliminação viral é intermitente, e a sensibilidade depende da qualidade do material celular obtido na coleta, por vezes dificultada pela dor. A análise citológica em busca de inclusões virais nas células epiteliais corrobora o diagnóstico, mas tem baixa sensibilidade e especificidade.

A sorologia tem utilidade limitada, uma vez que os anticorpos podem demorar semanas para surgir após a primoinfecção, e persistem

positivos (IgG) por tempo indeterminado. Os testes tipo-específicos são preferenciais.

QUADRO 4 Indicações de sorologia anti-HSV
Lesões genitais recorrentes ou lesões com aspecto atípico com isolamento viral e PCR negativos
Primeiro episódio de lesões genitais características de herpes, para documentar a primoinfecção e diferenciar o subtipo viral envolvido
Parceira assintomática de paciente com diagnóstico de herpes genital, para fins de aconselhamento
O rastreamento sorológico não é recomendado

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-12). Disponível em: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/toc.htm. Acesso em 28/7/2014.
2. Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CCD n. 25, de 18-7-2011. Disponível em: http://www.jusbrasil.com.br/diarios/28875270/pg-42-executivo-caderno-1-diario-oficial-do-estado-de-sao-paulo-dosp-de-30-07-2011. Acesso em 28/7/2014.
3. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR 2006;55(RR14):1-17. Disponível em: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm. Acesso em 28/7/2014.
4. Duarte G, Alencar HDR, Grecco EO, Gir E, Pinto VM. Manual para o manejo das doenças sexualmente transmissíveis em pessoas vivendo com HIV, 2011. Disponível em: http://www3.crt.saude.sp.gov.br/iec/manual_manejo_dst.pdf. Acesso em 28/7/2014.
5. World Health Organization. Sexually transmitted diseases (STDs). Fact sheet N°110, updated november 2013. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/. Acesso em 28/7/2014.

16

DOENÇAS BENIGNAS DO COLO UTERINO, VAGINA E VULVA

Patrícia De Luca
Monica Stiepcich

INTRODUÇÃO

Ao longo das décadas, desde sua introdução em 1925, por Hinselman, a colposcopia permitiu o aumento progressivo da sensibilidade na identificação, localização e planejamento de terapêuticas mais eficazes na erradicação das lesões nas mucosas genitais, com menor morbidade e complicações clínicas e obstétricas.

Baseada na avaliação morfológica com auxílio das soluções de ácido acético e lugol, a colposcopia, da mesma forma que os exames cito e histológico, caracteriza-se por ser um exame altamente dependente do grau da experiência do médico examinador, uma vez que é preciso localizar lesões por vezes diminutas ou sutis, escolher as áreas mais representativas de eventuais lesões de maior risco e fazer o procedimento de biópsia, provocando o menor desconforto possível às pacientes.

Idealmente, deve haver integração dos achados da colposcopia com os exames de citologia cervicovaginal, histológico e exames biomoleculares, possibilitando aos clínicos definirem as melhores opções de acompanhamento e tratamento das pacientes.

A colposcopia avalia as estruturas anatômicas, o aspecto macroscópico das mucosas e pele anogenital e suas reações às soluções ácida e iodada, sob visão magnificada. O conhecimento da história ginecológica e o acesso aos resultados de exames preventivos pregressos, o uso de equipamentos modernos, o registro digitalizado de imagens, que podem ficar disponíveis em rede para acesso inclusive dos patologistas, e a avaliação integrada com os exames laboratoriais – microbiológicos, biomoleculares e imunológicos – certamente contribuem para o de-

sempenho muito mais efetivo do colposcopista, aumentando a qualidade da avaliação genital.

No Quadro 1, são listadas as afecções genitais benignas mais frequentes, com suas características clínico-colposcópicas e métodos de diagnóstico básicos, para uma orientação inicial e direcionamento dos casos.

QUADRO 1 Afecções genitais benignas mais frequentes

Patologia cervical benigna	Características	Diagnóstico
Cervicite	Edema e hiperemia da mucosa glandular, exsudato mucopurulento, epitélio friável, sangrante	Exame especular, colposcopia
Cervicocolpite	Inflamação do epitélio escamoso, pontos finos avermelhados ou brancos que se estendem por toda a superfície cervical e vaginal	Exame especular, colposcopia
Cervicovaginite atrófica	Por hipoestrogenismo. Epitélio cervicovaginal adelgaçado e friável. Pode haver áreas desepitelizadas, petéquias subepiteliais, hiperemia e diminuição das pregas vaginais	Exame especular, colposcopia
Pólipos	Formações do epitélio glandular. Geralmente pediculados, têm forma, número e tamanhos variáveis	Exame especular, colposcopia, ultrassonografia, histeroscopia
Leiomioma	Origina-se do estroma cervical, apresentando-se como tumoração do colo uterino	Exame especular, colposcopia
Endometrioma	Implante de endométrio após intervenção traumática, aparece como cistos ou nódulos arroxeados ou avermelhados na superfície cervical	Exame especular, colposcopia
Hemangioma	Lesão de origem vascular	Exame especular, colposcopia

(continua)

QUADRO 1 Afecções genitais benignas mais frequentes *(continuação)*

Patologia vaginal benigna	Características	Diagnóstico
Cistos	Formações nodulares de aspecto cístico em paredes vaginais	Exame especular, colposcopia
Tumores sólidos	O leiomioma é o mais frequente; apresenta-se como nódulo em parede vaginal	Exame especular, colposcopia
Adenose vaginal	Presença de epitélio glandular em mucosa vaginal	Exame especular, colposcopia, anatomopatológico
Patologia vulvar benigna	**Características**	**Diagnóstico**
Ceratose seborreica	Pápula ou placa hipercrômica, com coloração variando do castanho claro ao escuro ou preto. Lesão sobrelevada de aspecto verrucoso	Exame clínico vulvar, vulvoscopia
Pólipo fibroepitelial	Formações polipoides pediculadas sobre a pele vulvar queratinizada	Exame clínico vulvar, vulvoscopia
Cistos epidérmicos	Nodularidade palpável na pele dos grandes lábios. Podem apresentar orifício na superfície nodular e, à expressão, eliminar material queratinizado	Exame clínico vulvar, vulvoscopia
Nevos	Tumores pigmentados de pele. Sua coloração varia de bronze ou castanho escuro ou negro.	Exame clínico vulvar, vulvoscopia, dermatoscopia
Hidradenoma papilífero	Cistos endurecidos e móveis, medindo 0,5 a 1 cm em sulcos interlabiais. Origem nas glândulas apócrinas	Exame clínico vulvar, vulvoscopia, anatomopatológico
Hemangioma	Tumor vascular decorrente da proliferação benigna ou malformação dos vasos	Exame clínico vulvar

(continua)

QUADRO 1 Afecções genitais benignas mais frequentes *(continuação)*

Patologia vulvar benigna	Características	Diagnóstico
Angioqueratoma	Lesões vasculares papulares com 2 a 5 mm, de coloração arroxeada ou enegrecida, geralmente múltiplas e mais comumente encontradas em grandes lábios	Exame clínico vulvar, vulvoscopia
Lipoma	Tumor do tecido adiposo, apresenta-se como massa mole bem circunscrita em grande lábio	Exame clínico vulvar
Eczema	Dermatite de contato. Intenso prurido vulvar, eritema e descamação	Exame clínico vulvar
Hidradenite supurativa	Doença crônica decorrente da obstrução e inflamação das glândulas apócrinas. Múltiplos abscessos, tratos sinusais, áreas cicatriciais, com perda da arquitetura normal da vulva	Exame clínico vulvar
Dermatite seborreica	Erupção pruriginosa, avermelhada e descamativa	Exame clínico vulvar
Psoríase	Dermatose papulodescamativa caracterizada por pápulas e placas eritematosas cobertas por escamas brancas ou prateadas	Exame clínico vulvar, anatomopatológico
Líquen simples	Decorrente da coçadura crônica, apresenta-se como área avermelhada com espessamento epitelial, assimétrica, geralmente em região acessível à mão dominante	Exame clínico vulvar
Líquen escleroso	Doença inflamatória destrutiva, apresenta-se como atrofia cicatricial esbranquiçada causando destruição gradual da arquitetura vulvar normal. Há encobrimento do clitóris, apagamento dos pequenos lábios e estreitamento do introito	Exame clínico vulvar, anatomopatológico

(continua)

QUADRO 1 Afecções genitais benignas mais frequentes *(continuação)*

Patologia vulvar benigna	Características	Diagnóstico
Lentigo	Mácula de cor castanha escura a preta, que surge nos primeiros anos de vida, aumentando em número com a idade	Exame clínico vulvar
Melanose	Máculas hiperpigmentadas com limites pouco nítidos que acometem geralmente grandes e pequenos lábios	Exame clínico vulvar
Cisto do ducto de Skene	Dilatações císticas das glândulas de Skene, geralmente adjacentes ao meato uretral, cistos periuretrais	Exame clínico vulvar
Cisto da glândula de Bartholin	Formação cística que faz protrusão medial no introito posterior, decorrente da obstrução do ducto da glândula de Bartholin	Exame clínico vulvar
Cisto mucoso vestibular	Cistos simples encontrados no vestíbulo vulvar, decorrentes da dilatação cística das glândulas vestibulares menores	Exame clínico vulvar
Vitiligo	Despigmentação completa e simétrica da pele genital	Exame clínico vulvar
Síndrome de Behçet	Tríade clínica de úlceras orais, úlceras genitais e processo inflamatório oftalmológico. Ulcerações profundas e dolorosas da genitália	Exames laboratoriais para exclusão das DST

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ribalta JCL, Speck NMG. Condutas em patologia do trato genital inferior. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 23-46.
2. Wilkinson EJ, Stone IK. Doenças da vulva. Rio de Janeiro: Revinter; 1997.
3. Leibowitch M, Staughton R, Neill S, Barton S, Marwood R. Atlas das doenças da vulva. São Paulo: Manole; 1998.
4. McKay M. Vulvar dermatoses. Clin Obstet Gynecol. 1991;34(3):614-29.
5. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de orientação: trato genital inferior. São Paulo: Febrasgo; 2010.

17

INFECÇÃO POR HPV

Ana Carolina Silva Chuery

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus da família *Papillomaviridae*, com dupla fita de DNA circular e genoma com 7.900 pares de bases. Sua organização molecular é dividida em dois grupos funcionais: genes L1 e L2 (*late*), que codificam as proteínas principais e secundárias do capsídeo viral; e genes precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), que regulam a replicação viral. Alguns genes precoces têm potencial de transformação, atuando por meio de proteínas do mesmo nome. A proteína E6 acelera os mecanismos de destruição da proteína p53 da célula hospedeira, enquanto a proteína E7 inativa a proteína supressora pRb, impedindo o bloqueio do ciclo celular.

EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível mais comum e cerca de 80% das pessoas entrarão em contato com o vírus em algum momento da vida. Atualmente, cerca de 200 tipos de HPV foram identificados, dos quais aproximadamente 45 infectam o trato anogenital. Os tipos de HPV são divididos em de baixo e de alto risco oncogênico, de acordo com o potencial de induzir lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. Os tipos de baixo risco incluem 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81, enquanto os de alto risco são 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Os tipos 6 e 11 estão relacionados principalmente ao condiloma, enquanto os tipos de alto risco mais frequentes, 16 e 18, relacionam-se às lesões pré-neoplásicas de baixo e alto grau,

e neoplásicas. Considera-se, atualmente, que praticamente 100% dos casos de câncer do colo do útero são ocasionados pelo HPV e que cerca de 70% deles estão relacionados a esses dois tipos de HPV de alto risco oncogênico. O HPV é responsável, ainda, por cerca de 90% dos casos de câncer anal, cerca de 40% dos casos de câncer de vagina, vulva ou pênis, e cerca de 10% dos casos de câncer de orofaringe.

DIAGNÓSTICO

Há três formas clínicas de apresentação da infecção pelo HPV: latente, subclínica e clínica. O diagnóstico da forma clínica é feito pelo exame a olho nu, identificando-se as verrugas genitais ou condilomas acuminados. Os condilomas apresentam-se como tumorações de tamanhos variados, com projeções digitiformes apresentando alça capilar central e em base única, aspecto de couve-flor, mais frequentemente multifocais, e localizadas preferencialmente em áreas de maior atrito na relação sexual. Podem ser assintomáticos ou associarem-se com prurido, dor ou ardor.

Já a forma subclínica é diagnosticada por meio do exame citopatológico, da colposcopia e do exame anatomopatológico. Na citopatologia, evidencia-se o efeito citopático da infecção denominado de coilocitose, ou de atipias celulares (discariose, multinucleação, entre outros) que poderão caracterizar alterações de baixo ou alto grau. Na colposcopia, a presença de alterações epiteliais (como hiperqueratose, epitélio acetobranco) ou vasculares (como mosaico, pontilhado, vasos atípicos) orienta a realização de biópsia dirigida para estudo anatomopatológico, que confirmará ou não a presença de lesões intraepiteliais escamosas de baixo ou alto grau, bem como lesões glandulares ou cancerígenas.

Já a infecção latente, presente em cerca de 30% das mulheres, é diagnosticada por meio da biologia molecular. Os testes de biologia molecular são baseados na detecção de DNA ou de RNA mensageiro para as oncoproteínas E6/E7. Os testes baseados em DNA do HPV podem ser utilizados em conjunto com a citopatologia para o rastreamento do

câncer de colo do útero em mulheres com mais de 30 anos de idade ou para acompanhamento após tratamento em casos de alto risco.

O DNA do HPV pode ser pesquisado em amostras de esfregaços cervicais ou de biópsia e esses testes apresentam sensibilidade em torno de 90 a 100%, especificidade em torno de 20 a 30% e valor preditivo positivo em torno de 10 a 40%.

Tipos de testes baseados em DNA do HPV

- Captura de híbridos: de fácil execução, detecta cinco genótipos de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44) e 13 de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). Os resultados são informados no grupo A (baixo risco) ou no grupo B (alto risco) e não identifica individualmente o tipo de HPV. Atualmente, considera-se de valor clínico apenas a identificação dos tipos de alto risco oncogênico.
- PCR: exame com alta sensibilidade que detecta o HPV após três etapas básicas – desnaturação, hibridização e extensão. Ocorre amplificação do DNA com posterior hibridização dos ácidos nucleicos. O método Linear Array® HPV (Roche) detecta 37 genótipos de HPV, entre eles os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 40 e 45.
- PCR em tempo real: técnica com alta sensibilidade, permitindo a detecção do HPV sem a necessidade de eletroforese ou hibridizações posteriores à PCR. O Cobas® 4800 *Human Papillomavirus* (Roche) detecta 14 tipos de HPV, identificando individualmente os tipos 16 e 18 e os outros 12 tipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) em grupo.
- *Microarray*: amplificado por PCR, detecta 24 tipos de HPV, sendo 6 de baixo risco (6, 11, 40, 43 e 44) e 18 de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 e 82).

A hibridização *in situ* localiza o DNA ou o RNA viral de forma específica e pode ser feita em esfregaço citológico, em material congelado ou blocado em parafina. Em condições ideais, também identifica se o

vírus encontra-se na forma epissomal ou integrado ao genoma. Tem sensibilidade e especificidade menor que o PCR em tempo real.

A detecção do RNA mensageiro para as oncoproteínas E6 e E7 identifica a presença de RNA mensageiro do HPV. Possui sensibilidade de 60 a 85%, especificidade de 70 a 85% e valor preditivo positivo de 35 a 95%. Detecta os cinco tipos virais mais prevalentes nas neoplasias malignas (16, 18, 31, 33 e 45). É um melhor teste prognóstico do que os testes baseados em DNA e é útil para identificar as pacientes com citologia mostrando células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e que têm maior chance de progressão para lesões mais graves. Deve ser feito após um teste de DNA positivo para HPV de alto risco oncogênico.

DICA/COMENTÁRIOS

- Na pesquisa da infecção pelo HPV por meio de coleta de secreção, recomenda-se colher material essencialmente do colo do útero (endocérvice). Se for desejada análise do trato genital, não é necessário realizar coletas separadas para vulva, vagina e colo do útero, mas sim fazer a coleta única, colocando os materiais coletados da vulva, da vagina e do endocérvice em um frasco.
- Os testes de biologia molecular para pesquisa da presença de HPV estão recomendados para mulheres com 30 anos ou mais de idade. Como as mulheres com menos de 30 anos de idade geralmente apresentam infecções pelo HPV de menor gravidade ou transitórias, a utilidade da pesquisa do HPV é pequena. A pesquisa, porém, pode ser feita em mulheres com idade igual ou superior a 21 anos, como parte do acompanhamento de citologias alteradas.
- As técnicas mais utilizadas na prática para o diagnóstico inicial da infecção pelo HPV são a captura de híbridos e a PCR/PCR em tempo real. O teste do RNA mensageiro para as oncoproteínas E6/E7 não deve ser pedido inicialmente, mas apenas em pacientes que já apresentam teste de DNA de HPV positivo para tipos de alto risco oncogênico.

QUADRO 1 Indicações dos testes de biologia molecular para HPV

Testes baseados em DNA	Detecção do RNA mensageiro para oncoproteínas E6/E7 (em paciente com HPV de alto risco)
Rastreamento para estratificar risco de desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas, em conjunto ou não com o exame citopatológico	Citologia ASC-US*
Acompanhamento após tratamento de lesões de alto grau.	Citologia mostrando lesão intraepitelial escamosa de baixo grau*
Citologia ASC-US, para diferenciar de processos reativos não induzidos pelo HPV	

*Para identificar aumento no risco de progressão para lesão mais grave

Em mulheres com 30 anos ou mais de idade que apresentam citologia normal e presença de HPV de alto risco oncogênico, a American Society for Colposcopy and Cervical Pathology recomenda a repetição de ambos os exames após um ano ou a genotipagem do HPV. Se a genotipagem for feita e identificar a presença de HPV 16 ou 18, a paciente deve realizar colposcopia. Se a opção for a realização dos exames após um ano e esses se mostrarem com alteração citológica (≥ células escamosas atípicas) associada a teste de DNA do HPV positivo, a paciente deve ser encaminhada para a colposcopia. A conduta após a colposcopia dependerá dos achados encontrados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). Updated Consensus Guidelines for Managing Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, 2013. Disponível em: http://www.asccp.org/portals/9/docs/algorithms%207.30.13.pdf. Acesso em 17/7/2014.
2. Arney A, Bennett KM. Molecular diagnostics of human papillomavirus. Labmedicine. 2010;41(9):524-30.

3. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. Virology. 2013;445:21-34.
4. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn L-J. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virol. 2005;32S:S43-S51.
5. Ribalta JCL, Speck NMG. Infecção genital pelo HPV. In: Borges, DR. Atualização terapêutica de Prado, Ramos e Valle: diagnóstico e tratamento, 25.ed.; 2014. p.451-4.
6. Silva IDCG, Bortolini MAT, Chuery ACS. Métodos moleculares em ginecologia. In: : Borges, DR. Atualização terapêutica de Prado, Ramos e Valle: diagnóstico e tratamento, 25.ed.; 2014. p.502-5.

18 HPV NO HOMEM

Miguel Jorge Neto

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

Apesar de a grande maioria do conhecimento sobre o papilomavírus humano (HPV) ter como foco as mulheres, o vírus pode causar problemas de saúde nos homens e, muitas vezes, o ginecologista é o médico que orienta o parceiro de sua paciente.

Atualmente, não há consenso sobre o rastreamento e a conduta nos parceiros de mulheres com HPV.

A peniscopia é um método utilizado com frequência e pode auxiliar no diagnóstico e na condução do tratamento do casal.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que mais de 50% dos homens sexualmente ativos terão HPV em algum momento de suas vidas. Vários estudos evidenciam que a infecção pelo HPV se apresenta como verruga visível em aproximadamente 20% dos casos.

A grande maioria dos casos de infecção genital pelo HPV em ambos os sexos é subclínica ou latente, não detectável a olho nu e, para o seu diagnóstico, são necessários exames como a peniscopia, que permite evidenciar as lesões suspeitas e possibilita a coleta de material para estudo histológico e biologia molecular.

Não se deve esquecer que a infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível mais frequente atualmente, e o homem deve ser avaliado de maneira mais ampla, não apenas como o parceiro de uma mulher infectada cujo tratamento possa interferir na melhora de sua

parceira. Deve-se avaliar os homens como portadores de uma infecção muito frequente e que podem estar transmitindo-a silenciosamente.

INDICAÇÃO DE PENISCOPIA EM GINECOLOGIA

- Parceiros de mulheres com HPV e neoplasia de colo uterino.
- Exame pré-nupcial.
- Início de novo relacionamento, a pedido do casal.

Protocolo da realização da peniscopia

1ª fase: inicialmente, realiza-se a coleta de citologia das regiões balanoprepucial e uretral, e a coleta de material para biologia molecular, quando solicitado.

2ª fase: exame do pênis a olho nu, pesquisando-se condilomas acuminados, pápulas e alterações na coloração da pele.

3ª fase: o pênis é envolto com gaze embebida em ácido acético a 5%, cobrindo a sua superfície e abaixando o prepúcio, já que a sua parte interna é o local mais acometido.

Aguarda-se de 3 a 5 minutos para que o ácido acético coagule e precipite as proteínas do eventual epitélio alterado, tornando evidentes as áreas alteradas.

Realiza-se então a avaliação com o colposcópio nos aumentos de 10, 16 e 25 vezes.

O exame avalia glande e papilas glandulares, fossa navicular, corpo e base do pênis, bolsa escrotal, regiões pubiana e perineal.

4ª fase: são realizadas biópsias, nas lesões clínicas e subclínicas, com anestesia local, utilizando lidocaína a 2% sem vasoconstritor. O material colhido é encaminhado para histologia e biologia molecular (se solicitado).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As lesões acuminadas devem ser diferenciadas dos carcinomas, do condiloma gigante e, quando menores e mais sésseis, das verrugas

vulgares, do molusco contagioso e mesmo de pequenos nevus, muitas vezes comuns na pele do pênis. Lesões mistas, de caráter verrucoso e hipercromáticas, devem ser diferenciadas da papulose bowenoide e do condiloma plano luético (sífilis secundária).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. HPV and men: fact sheet. Disponível em: http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-and-men.htm. Acesso em 21/7/2014.
2. WebMD. HPV Infection in men. Disponível em: http://www.webmd.com/sexual-conditions/hpv-genital-warts/hpv-virus-men. Acesso em 21/7/2014.

19 DISFUNÇÕES MICCIONAIS NA MULHER

José Carlos Truzzi
Fábio Ferro Rodrigues
Marcos de Paula Freire
Miguel Jorge Neto

INTRODUÇÃO

A fisiologia do trato urinário inferior é constituída por duas fases bem definidas: o armazenamento da urina e o esvaziamento vesical. Como mecanismo de proteção aos rins, ambas as fases devem ocorrer em um ambiente de baixa pressão. Para que isso seja possível, é fundamental o sincronismo entre os ciclos de relaxamento e de contração da bexiga e do esfíncter uretral. Ainda que suprido de modo predominante pelo sistema nervoso autônomo, uma peculiaridade no trato urinário inferior é a capacidade de interferirmos de modo voluntário no momento adequado de interromper o armazenamento da urina e iniciar a micção.

A perda da capacidade de controle efetivo desse ciclo da micção caracteriza a chamada disfunção miccional. Embora possa comprometer tanto homens como mulheres, é no sexo feminino que se apresenta de modo mais notório, com impacto negativo na qualidade de vida.

As disfunções miccionais podem ocorrer em todas as fases de vida da mulher, sendo que para cada faixa etária determinadas alterações assumem maior relevância.

Para facilitar a compreensão das diferentes disfunções miccionais, dividiremos este capítulo em dois momentos da vida da mulher: a) infância e adolescência e b) idade adulta.

INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Nesse grupo etário, a existência de uma íntima associação entre os sintomas urinários e intestinais levou à adoção do termo síndrome da

disfunção de eliminação como sinonímia para os quadros em que há a disfunção miccional.

A perda do sincronismo entre a contração vesical e o relaxamento esfincteriano, denominada dissinergia detrusor esfincteriana, é frequentemente observada em portadores de disrafismo medular, como a mielomeningocele, meningocele, lipomielocele. Situações em que o disrafismo não é evidente, conhecido como disrafismo oculto, têm o diagnóstico muitas vezes postergado à adolescência e à idade adulta. Essas afecções neurológicas são responsáveis por elevação da pressão intravesical, com consequente alteração estrutural e funcional da bexiga, incontinência urinária, esvaziamento vesical incompleto e desenvolvimento de refluxo vesicoureteral, infecção urinária recorrente e, em casos mais graves, perda da função renal.

A disfunção miccional na criança também pode não estar associada a distúrbios neurológicos, mas sim a erros comportamentais, o que gera quadros semelhantes aos observados nas neuropatias descritas anteriormente, inclusive com potencial dano ao trato urinário superior.

Diagnóstico

- Anamnese: assim como para outras condições clínicas, a avaliação das disfunções miccionais tem início com a história clínica. Busca-se obter informações sobre o sintoma urinário prevalente, o momento de seu início, o padrão miccional prévio à instalação do sintoma e detalhamento do cotidiano miccional. Os dados devem ser obtidos junto aos pais, ou cuidador, assim como as observações devem ser feitas por professores e até mesmo amigos e parentes.
- Exame físico: além do exame geral e genital, devem ser pesquisadas a presença de pilificação aumentada e a coloração mais escura da pele na região lombar, a posição mais caudal da prega glútea e o arqueamento, ou assimetria dos membros inferiores, sinais estes sugestivos da existência de disrafismo oculto. Testes específicos, como a pesquisa do reflexo cutâneo-anal (S2-S5), reflexo bulbo-cavernoso

(S2-S4) e o tônus anal permitem uma melhor compreensão da integridade da inervação do trato urinário e intestinal inferior.

- Diário miccional: anotações das micções espontâneas, dos episódios de incontinência, do horário e do volume urinário. Dados da ingesta de líquidos e evacuações intestinais também são fundamentais na melhor elaboração do diagnóstico.
- Urina tipo I e urocultura: devem ser solicitados sempre na avaliação das disfunções miccionais.
- Creatinina sérica: a função renal é avaliada de forma usual por meio desse exame. A perda de massa muscular associada a algumas doenças neurológicas pode fazer com que o real valor da creatinina seja subestimado. O *clearance* de creatinina permite uma avaliação mais precisa da função renal.
- Ultrassonografia do trato urinário: pelo seu caráter não invasivo, é solicitada praticamente na totalidade dos casos, embora não permita a obtenção de dados pormenorizados da anatomia, além de não avaliar, de modo geral, os ureteres, salvo em situações de hidronefrose.
- Cistografia miccional: possibilita uma boa avaliação da morfologia uretrovesical, além de permitir a identificação de refluxo vesicoureteral.
- Urografia excretora: progressivamente tem perdido espaço para exames com maior acurácia, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.
- Cintilografia renal com DMSA: tem grande valor na determinação de assimetrias de função entre as duas unidades renais e na identificação de cicatrizes corticais.
- Estudo urodinâmico: permite, por meio de registros gráficos de volume e pressão, que sejam avaliadas características do enchimento e esvaziamento vesical e estabelecidos parâmetros fundamentais para o prognóstico e a escolha do tratamento. Em virtude do caráter invasivo do estudo urodinâmico, em casos seletos, tem-se dado preferência por iniciar a investigação funcional do trato urinário inferior com a urofluxometria, associada ou não a eletromiografia do assoalho pélvico.

IDADE ADULTA

Nessa faixa etária, assume papel relevante a incontinência urinária e a síndrome da bexiga hiperativa. Não serão abordadas neste capítulo, de modo específico, as disfunções miccionais neurogênicas, exceto quando relacionadas às afecções supracitadas.

Incontinência urinária

A Sociedade Internacional de Continência (ICS) define incontinência urinária como qualquer perda involuntária de urina. Existem vários tipos de incontinência urinária, sendo que na mulher adulta a incontinência urinária de esforço é a mais frequente. Outros tipos de incontinência urinária, como a incontinência urinária por urgência associada à síndrome da bexiga hiperativa (que será abordada mais adiante neste capítulo) e a incontinência urinária decorrente de fístulas urogenitais, compõem as situações mais usuais em uroginecologia.

Incontinência urinária de esforço

Entende-se por incontinência urinária de esforço (IUE) a perda involuntária de urina através da uretra íntegra, quando a pressão no interior da bexiga supera a resistência uretral, na ausência de atividade do detrusor. Esse tipo de incontinência urinária ocorre quase que exclusivamente em mulheres, habitualmente na presença de tosse, espirro, riso ou esforços físicos, porém, dependendo do grau de comprometimento, pode haver incontinência urinária mesmo estando a paciente em decúbito dorsal, com a musculatura relaxada, ou ao levantar-se e deambular.

A prevalência da IUE varia de 25 a 35% em mulheres na faixa etária dos 40 aos 60 anos. Supera em prevalência várias doenças como a hipertensão arterial, a depressão e o *diabetes mellitus*.

A etiologia da IUE é multifatorial. Destaca-se a multiparidade, partos vaginais, tempo prolongado do período expulsivo, aumento da

pressão abdominal, como na doença pulmonar obstrutiva crônica e na obesidade, cirurgias ginecológicas e o estado hormonal.

Fístulas urogenitais

Estima-se em 130.000 a incidência anual de fístulas urogenitais, mormente em países carentes de um atendimento obstétrico adequado. De fato, nos países em desenvolvimento, as causas obstétricas, como o trabalho de parto prolongado, são responsáveis pela grande maioria dos casos de fístula. Em países desenvolvidos, a histerectomia é o procedimento mais diretamente relacionado à gênese dessa disfunção miccional, seguido por extrusão de telas sintéticas utilizadas em correções cirúrgicas da IUE e de prolapsos genitais, neoplasias ginecológicas e radioterapia.

A incontinência urinária nas fístulas urogenitais ocorre de modo constante, sendo que em casos de fístulas vesicovaginais amplas não há o enchimento vesical. Nas fístulas vesicovaginais de menor diâmetro e nas fístulas ureterovaginais, as perdas contínuas de urina ocorrem em paralelo com micções voluntárias.

Diagnóstico

O diagnóstico da incontinência urinária tem por objetivo, além de confirmar sua existência, categorizá-la e proporcionar informações necessárias para o tratamento a ser instituído:

- Anamnese: na história clínica deve-se estabelecer o momento de aparecimento da incontinência, potenciais fatores associados a essa afecção, determinar em quais situações ocorre a perda de urina, quais os fatores desencadeantes, verificar se a incontinência ocorre tanto no período diurno quanto noturno. Antecedentes obstétricos e cirúrgicos são críticos nessa etapa da avaliação.
- Exame físico: deve ser realizado em posição ginecológica e ortostática; possibilita a identificação da perda de urina, se por via uretral

ou vaginal e se há associação entre a incontinência e a realização de manobras de esforço. Deve-se atentar ao estado hormonal genital e à presença de prolapsos genitais ou cicatrizes de procedimentos cirúrgicos. Ainda merece atenção a busca por estigmas potencialmente relacionados a doenças neurológicas congênitas ou adquiridas. Nos casos de suspeita de fístula urogenital, a infusão de azul de metileno no interior da bexiga facilita a identificação do trajeto fistuloso.

- Teste do absorvente: recurso simples que possibilita identificar de modo objetivo e até mesmo quantificar as perdas involuntárias de urina. A associação entre infusão vesical de azul de metileno e administração oral de fenazopiridina, com o posicionamento vaginal de um triplo tampão, permite a diferenciação entre fístula vesicovaginal e fístula ureterovaginal.
- Urina tipo I e urocultura: devem ser realizadas sempre, uma vez que, com frequência, as infecções urinárias acompanham quadros de incontinência urinária, além da potencial semelhança em algumas manifestações sintomáticas.
- Ultrassonografia do trato urinário: utilizada em casos de suspeita de envolvimento neurológico na disfunção miccional, ou de comprometimento ureteral.
- Estudo urodinâmico: é o principal método de diagnóstico complementar na incontinência urinária de esforço, na incontinência urinária por urgência e nos casos de incontinência mista (urgência + esforço). Pode ter sua indicação poupada frente à tomada de condutas conservadoras para o tratamento da incontinência urinária. Tem indicação precisa para as situações em que há indicação de conduta cirúrgica.
- Cistografia miccional: útil para os casos com suspeita de fístula vesicovaginal ou ureterovesicovaginal. Não está indicada na avaliação da incontinência urinária de esforço, por urgência ou mista, salvo situações complexas, como diante de intervenções cirúrgicas prévias, ou traumáticas.

- Tomografia computadorizada e ressonância magnética: úteis na avaliação do trato urinário superior nos casos de fístula ureterovaginal e nas disfunções neurogênicas.
- Cistoscopia: indicada na avaliação de fístulas vesicovaginais. Utilizada também como etapa necessária ao cateterismo ureteral e pielografia ascendente no caso de suspeita de fístula ureterovaginal.

Bexiga hiperativa e hiperatividade detrusora

A bexiga hiperativa, segundo a definição da ICS, é uma síndrome clínica caracterizada por urgência miccional, com ou sem incontinência urinária de urgência, associada frequentemente à polaciúria e noctúria, na ausência de infecção do trato urinário ou outra doença óbvia.

A hiperatividade detrusora, por sua vez, é um diagnóstico urodinâmico, definida como a ocorrência de contrações vesicais involuntárias na fase de enchimento da bexiga.

A classificação da hiperatividade detrusora de acordo com a etiologia, em neurogênica (secundária a esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, trauma raquimedular, entre outras) e idiopática, muitas vezes, é estendida para a síndrome da bexiga hiperativa (SBH). No entanto, de modo geral fica reservada a denominação de bexiga hiperativa para os casos que preenchem os critérios supradescritos em que não se conhece precisamente a fisiopatologia envolvida.

O estudo NOBLE (*National Overactive Bladder Evaluation*) estimou a prevalência de bexiga hiperativa na população americana em cerca de 16%, com percentuais semelhantes para homens (16%) e mulheres (16,9%). Nos casos de bexiga hiperativa em que há incontinência de urgência, nota-se a prevalência maior em mulheres (7,6%) do que em homens (2,6%).

Diagnóstico

- Anamnese: devem-se detalhar os sintomas investigando os padrões miccionais em relação à frequência urinária, intervalo miccional,

presença de urgência miccional e caracterização precisa da incontinência urinária. Deve-se tentar identificar o momento de início das manifestações clínicas, bem como a coexistência de fator desencadeante. Nesse contexto, assume importância a investigação de antecedentes de afecções neurológicas ou de intervenções cirúrgicas no trato urinário.

- Diário miccional: pode trazer informações relevantes e mais objetivas sobre o padrão miccional, caracterizando adequadamente a presença de polaciúria e noctúria, além de registrar os episódios de urgência miccional e perdas urinárias. Permite ainda a quantificação do volume de líquidos ingerido durante o período.
- Urina tipo I e urocultura: são obrigatórias na investigação de quadros de bexiga hiperativa. Deve-se afastar inicialmente uma possível infecção do trato urinário. Além disso, em pacientes com histórico de tabagismo ou contato frequente com tabagistas (fumantes passivos), deve-se excluir a presença de neoplasia transicional de bexiga, por meio de citologia oncótica urinária, exames de imagem do trato urinário e cistoscopia.
- Creatinina sérica: assume importância relevante na avaliação funcional renal em portadores de disfunções neurogênicas.
- Estudo urodinâmico: existe uma íntima relação entre bexiga hiperativa e hiperatividade detrusora. Porém, sabe-se que nem todos os pacientes com bexiga hiperativa apresentam hiperatividade detrusora ao estudo urodinâmico e nem todos os pacientes com hiperatividade detrusora são portadores de bexiga hiperativa. Em estudo retrospectivo, com 1.076 pacientes portadores de bexiga hiperativa, 64% desses indivíduos apresentaram hiperatividade detrusora. Entre as mulheres com sintomas de urgência miccional, apenas 44% apresentaram hiperatividade detrusora. Em contrapartida, 30% dos pacientes que não apresentavam critérios de diagnóstico para bexiga hiperativa apresentaram hiperatividade detrusora durante a cistometria.
- Cistoscopia: esse exame não está indicado como rotina na investigação da bexiga hiperativa. Sua indicação fica restrita a casos se-

lecionados em que faz-se necessário afastar outras doenças como carcinoma urotelial e corpo estranho vesical, cuja sintomatologia pode ser compartilhada.

DICA/COMENTÁRIOS

Os dados obtidos na anamnese e no exame físico são fundamentais para que seja prosseguida a investigação diagnóstica com os recursos de melhor custo-efetividade. Dados do cotidiano miccional, antecedentes neurológicos, obstétricos e cirúrgicos assumem grande relevância nesse cenário. A avaliação funcional e anatômica do trato urinário inferior e superior está indicada sempre que uma disfunção neurológica esteja associada às queixas urinárias, assim como nos casos em que há suspeita de envolvimento renoureteral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franco I. Functional Bladder Problems in Children Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Pediatr Clin N Am. 2012;59:783-817.
2. Tekgul S, Nijman RJ, Hoebeke P, Canning D, Bower W, von Gontard A. Diagnosis and management of urinary incontinence in children. In: Cardozo L, Abrams P, Khoury S, Wein A (eds.). Incontinence. 4.ed. Paris: Health Publications; 2009. p. 701–92.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21(2):167-78.
4. Wennberg AL, Molander U, Fall M, Edlund C, Peeker R, Milson I. Lower urinary tract symptoms: lack of chnage in prevalence and help-seeking behavior in two population surveys of women in 1991 and 2007. BJU Int. 2009;104(7):954-9.
5. Vangeenderhuysen C, Prual A, Ould el JD. Obstetric fistulae: incidence estimates for sub-Saharan Africa. Int J Gynaecol Obstet. 2001;185:2424-7.
6. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol. 2003;20(6):327-36.
7. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? J Urol. 2006;175(1):191-4.

SEÇÃO 3

ONCOLOGIA GENITAL E MAMÁRIA

20 RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Luciano Fernandes Chala

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres no Brasil e no mundo, quando se exclui o câncer de pele não melanoma. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que em 2014, ocorrerão 57.120 novos casos de câncer de mama feminino no Brasil, o que representa 20,8% de todas as neoplasias malignas em mulheres. O rastreamento do câncer de mama visa à detecção de pequenos tumores em mulheres assintomáticas com o objetivo primário de reduzir a mortalidade pela doença. Outros efeitos da detecção desses pequenos cânceres de mama são o aumento no número de cirurgias conservadoras, menor necessidade de quimioterapia e o aumento na sobrevida geral e livre de doença.

A mamografia é o único método de rastreamento do câncer de mama para o qual há estudos clínicos randomizados e controlados, o que demonstra que seu uso está associado à redução na mortalidade pela doença. A ultrassonografia e a ressonância magnética também são capazes de detectar pequenos cânceres de mama assintomáticos, muitas vezes ocultos na mamografia. No entanto, não há estudos clínicos randomizados e controlados que demonstrem que o uso desses métodos se associe a redução absoluta na mortalidade pela doença, embora o uso de desfechos substitutos indique que isso seja muito provável. Assim, a ultrassonografia e a ressonância magnética não são indicadas como método de rastreamento na população geral, sendo utilizadas nos subgrupos de mulheres classificadas como de alto risco para câncer de mama.

As recomendações que serão expostas neste capítulo correspondem ao consenso do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e às recomendações do American College of Radiology (ACR) e da American Cancer Society (ACS).

MULHERES COM MENOS DE 40 ANOS DE IDADE

Nessa faixa etária, o rastreamento do câncer de mama com métodos de diagnóstico por imagem é recomendado apenas para mulheres que apresentam alto risco para o desenvolvimento da doença. Nessas mulheres, o rastreamento mamográfico deve ser realizado com periodicidade anual e seu início depende do fator de risco. Na Tabela 1, estão expostas as recomendações para o rastreamento mamográfico em mulheres com menos de 40 anos.

TABELA 1 Rastreamento mamográfico: recomendações para mulheres com menos de 40 anos

Fator de risco	Início
Portadoras de mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2	30 anos, mas não antes dos 25 anos
Não testadas mas com familiares de 1º grau com mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2	30 anos, mas não antes dos 25 anos
Lifetime risk ≥ 20% de acordo com modelos matemáticos baseados na história familiar	30 anos ou 10 anos antes da idade ao diagnóstico do familiar mais jovem, mas não antes dos 25 anos
Irradiação torácica entre 10 e 30 anos de idade	8 anos após o tratamento radioterápico, mas não antes dos 25 anos
Mulheres com síndrome de Li-Fraumeni ou Cowden ou com familiares de 1º grau com tais síndromes	Após o diagnóstico, mas não antes dos 25 anos

(continua)

TABELA 1 Rastreamento mamográfico: recomendações para mulheres com menos de 40 anos *(continuação)*

Fator de risco	Início
Mulheres com história pessoal de neoplasia lobular, hiperplasia ductal atípica, câncer de mama (invasivo ou *in situ*) ou câncer de ovário	Após o diagnóstico
Nenhum fator de risco (população geral)	Não está recomendado

O rastreamento mamográfico do câncer de mama em mulheres de alto risco deve ser complementado com a ressonância magnética anual (Tabela 2). Diversos estudos mostram que o uso adicional da ressonância magnética em mulheres com alto risco aumenta significativamente o número de tumores detectados.

TABELA 2 Rastreamento com ressonância magnética: recomendações para mulheres de alto risco

Fator de risco	Início
Portadoras de mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2	Após o diagnóstico da mutação, mas não antes dos 30 anos
Não testadas, mas com familiares de 1º grau com mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2	Após o diagnóstico da mutação, mas não antes dos 30 anos
Lifetime risk ≥ 20% de acordo com modelos matemáticos baseados na história familiar	Após o diagnóstico ou 10 anos antes da idade ao diagnóstico do familiar mais jovem, mas não antes dos 30 anos
Irradiação torácica entre 10 e 30 anos de idade	8 anos após o tratamento radioterápico
Mulheres com síndrome de Li-Fraumeni ou Cowden ou com familiares de 1º grau com tais síndromes	Após o diagnóstico, mas não antes dos 30 anos
Mulheres com história pessoal de neoplasia lobular, hiperplasia ductal atípica, câncer de mama (invasivo ou *in situ*) ou câncer de ovário	Pode ser considerada após o diagnóstico, mas não antes dos 30 anos.

Ultrassonografia

Os estudos mostram que a ultrassonografia não aumenta a sensibilidade para detecção do câncer de mama em mulheres de alto risco quando a ressonância magnética é realizada como complemento da mamografia. Assim, o rastreamento ultrassonográfico em mulheres de alto risco é recomendado como complemento da mamografia somente quando o rastreamento com ressonância magnética está indicado (Tabela 2), mas não é realizado por quaisquer razões. Quando a ressonância magnética é realizada, a ultrassonografia é mais útil como ferramenta diagnóstica na avaliação de eventuais achados da mamografia ou da ressonância magnética.

MULHERES COM 40 ANOS OU MAIS DE IDADE

O rastreamento mamográfico anual está indicado para todas as mulheres com idade igual ou superior a 40 anos. A ressonância magnética e a ultrassonografia, como métodos complementares da mamografia, são recomendadas apenas para mulheres de alto risco, conforme anteriormente descrito para mulheres com menos de 40 anos.

QUANDO ENCERRAR O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA?

Os dados científicos sobre a efetividade do rastreamento são escassos para mulheres com 70 anos ou mais de idade. Por essa razão, muitos programas governamentais de rastreamento mamográfico do câncer de mama não incluem mulheres com mais de 70 anos na população-alvo.

Com o envelhecimento da população e o significativo aumento no número de mulheres nesse grupo etário, as sociedades médicas publicaram recomendações expondo em que circunstâncias o rastreamento mamográfico deve ser suspenso e essas incluem:

- Mulheres de qualquer idade com doenças que reduzam a expectativa de vida para menos de 7 anos.

- Mulheres de qualquer idade com doenças que impossibilitam o tratamento adequado do câncer de mama.
- Mulheres idosas que em razão da idade apresentam expectativa de vida menor do que 7 anos ou cujo estado fisiológico impossibilita o tratamento adequado do câncer de mama.

Nas situações expostas anteriormente, admite-se que as mulheres não se beneficiarão da detecção precoce do câncer de mama e ficarão expostas aos falso-positivos do rastreamento mamográfico e suas consequências.

MULHERES COM MAMAS DENSAS

Mama densa é reconhecida como um fator que reduz a sensibilidade mamográfica para detecção do câncer de mama. Mais recentemente, a densidade mamográfica vem se estabelecendo como um fator de risco independente para o câncer de mama. Concomitantemente, diversos estudos mostraram que a ultrassonografia é capaz de detectar pequenos carcinomas invasivos assintomáticos, com linfonodos axilares negativos, em mulheres com mamas densas. Por essas razões, recomenda-se que a ultrassonografia deve ser considerada um método adjunto da mamografia anual em mulheres com 40 anos ou mais e mamas densas. Essa prática já é frequente no Brasil, mas só recentemente, diante das novas evidências científicas, as sociedades médicas passaram a recomendá-la formalmente.

NOVAS TECNOLOGIAS

A tomossíntese é uma tecnologia relativamente nova que reduz os efeitos da sobreposição de tecido mamário na mamografia e pode permitir uma melhor caracterização dos achados mamográficos, reduzir a necessidade de incidências adicionais e detectar tumores ocultos na mamografia. Diante dos dados atualmente disponíveis, o CBR, a SBM e a FEBRASGO consideram que é muito precoce recomendar a tomossíntese com método de rastreamento populacional e enfatizam que essa recomendação será revisada em 3 anos.

SUMÁRIO

As recomendações para o rastreamento do câncer de mama com métodos de diagnóstico por imagem podem ser resumidas da seguinte forma:

1. População geral: rastreamento mamográfico anual após os 40 anos.
2. Mulheres de alto risco: rastreamento mamográfico anual complementado com a ressonância magnética conforme descrito nas Tabelas 1 e 2. A ultrassonografia deve ser realizada sempre que a ressonância magnética estiver indicada, mas não for feita.
3. Mulheres com mamas densas: rastreamento mamográfico anual após os 40 anos; considerar a complementação com a ultrassonografia.
4. Ressonância magnética: não é recomendada para o rastreamento do câncer de mama em mulheres que não apresentem alto risco para a doença. A ressonância magnética e a ultrassonografia não devem ser realizadas como substitutas da mamografia. Quando indicadas, devem ser empregadas como métodos suplementares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, Santos RP, Maranhão NMA, Kefalas AL, et al. Recommendations of Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Sociedade Brasileira de Mastologia, and Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia for imaging screening for breast cancer. Radiol Bras. 2012 Nov/Dez;45(6):334–339.
2. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol. 2010;7:18-27.
3. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. Cancer J Clin. 2007;57(2): 75-89.
4. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008 14;299(18):2151-63.
5. Hendrick RE, Helvie MA. Mammography screening: a new estimate of number needed to screen to prevent one breast cancer death. AJR Am J Roentegnol. 2012;198(3):723-28.

21

LESÕES PALPÁVEIS DA MAMA

Paula Faggion

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nódulos mamários são queixas frequentes e no consultório devem ser investigados de forma sistemática. Seu diagnóstico diferencial é amplo e envolve nódulos benignos, cistos, câncer de mama e outras condições.

EPIDEMIOLOGIA

A idade da paciente é de grande importância na análise de lesões palpáveis, uma vez que alterações benignas da mama, potencialmente palpáveis, têm alta incidência em pacientes jovens. A taxa de incidência por 100.000 mulheres de alteração fibrocística atinge cerca de 137 na faixa etária de 25-29 anos, 411 entre 40 e 44 anos e 387 entre 45 e 49 anos, e depois diminui regularmente. A incidência de fibroadenoma é de 115 na faixa etária de 20-24 anos, e diminui regularmente até as idades de 45-49 anos.

Da mesma forma, as alterações palpáveis cíclicas oriundas das modificações hormonais também são mais frequentes nas pacientes mais jovens e, por isso, devem ser reavaliadas dentro de um intervalo de tempo.

A linha divisória, para planejamento da investigação, gira em torno de 30 anos.

Idade inferior a 30 anos

a. Nódulos clinicamente suspeitos: continuar investigação com métodos de imagem e correlação com biópsia. Avaliar a concordância dos achados clínicos, de imagem e anatomopatológicos (triplo teste).

b. Nódulos com baixa suspeição clínica: podem ser controlados por novo exame físico na segunda fase do ciclo menstrual e/ou em um intervalo inferior a 3 meses.
   b.1 – Redução do nódulo ou exame físico normal: retorno ao padrão de rastreamento indicado para a faixa etária.

Na próxima avaliação clínica, a paciente e o ginecologista observam que houve redução da alteração palpável ou mesmo observam um exame clínico normal. Portanto, o quadro clínico estava intimamente ligado às variações hormonais e retorna-se a rotina preconizada para a idade e de acordo com risco familiar.

   b.2 – Persistência da palpação: continuidade da investigação com método de imagem

Se a massa persistir ou frente a um nódulo palpável em que, desde o início, não se suspeita de alteração ligada ao ciclo menstrual, deve-se partir para investigação.

O exame de escolha nesses casos é a ultrassonografia, sendo muito importante a sinalização correta ao ultrassonografista da presença da queixa palpatória e de sua localização.

Idade superior a 30 anos

Para as pacientes com idade superior a 30 anos, frente a um nódulo palpável, sugerimos desde o início a ultrassonografia e, naquelas com idade superior a 40 anos, a mamografia e o ultrassom podem ser realizados combinados. Nessa situação, a marcação cutânea da lesão na mamografia e a correlação dos achados com os dados clínicos podem aumentar a sensibilidade e a especificidade dos achados.

DICA/COMENTÁRIOS

Nódulos dolorosos, múltiplos, móveis e bilaterais sugerem diagnóstico de fibroadenoma. São mais comuns em mulheres de 30 a 50 anos. Variações de tamanho são comuns e a dor tende a ser relacionada à fase do ciclo.

Nódulos únicos, indolores, de consistência firme/dura e com margens pouco definidas com alterações de pele, retrações e linfonodos axilares palpáveis sugerem neoplasia maligna.

ACHADOS DO EXAME DE IMAGEM NA LESÃO PALPÁVEL

Sem alterações ou acúmulo de tecido fibroglandular

a. Frente a um exame ultrassonográfico sem alterações significativas, a mamografia para mulheres que se aproximam dos 40 anos pode ser considerada e a conduta passa a ser baseada nesses achados.
b. Diante de exames de imagem normais e clínica de baixa suspeição pode-se controlar por 3 a 6 meses ou 1 ou 2 ciclos menstruais. Se uma nova avaliação clínica demonstrar estabilidade ou mesmo melhora do quadro, seguir com rastreamento adequado para idade e risco familiar.
c. No caso de aumento da área de palpação, biópsia cirúrgica ou percutânea guiada pelo achado palpatório deve ser indicada.

Apesar de achados de imagem negativos associarem-se a um elevado valor preditivo negativo para malignidade (VPN), um quadro clínico suspeito deve sempre prevalecer para direcionar a conduta.

CISTO SIMPLES = BI-RADS 2

Diante de um diagnóstico de cisto simples, independentemente da idade da paciente, o caso está resolvido. Para redução dos sintomas, pode-se realizar punção esvaziadora com agulha fina (Figura 1).

Cisto complicado = BI-RADS 4

Cistos complicados incluem cistos de conteúdo espesso, com nível, e cistos com finos septos. A associação com malignidade é baixa, portanto podem ser acompanhados ou direcionados à realização de pun-

ção aspirativa com agulha fina e estudo citológico complementar. Nos casos de benignidade na citologia, deve-se realizar novo controle em 6 meses para avaliar recorrência da lesão (Figura 2).

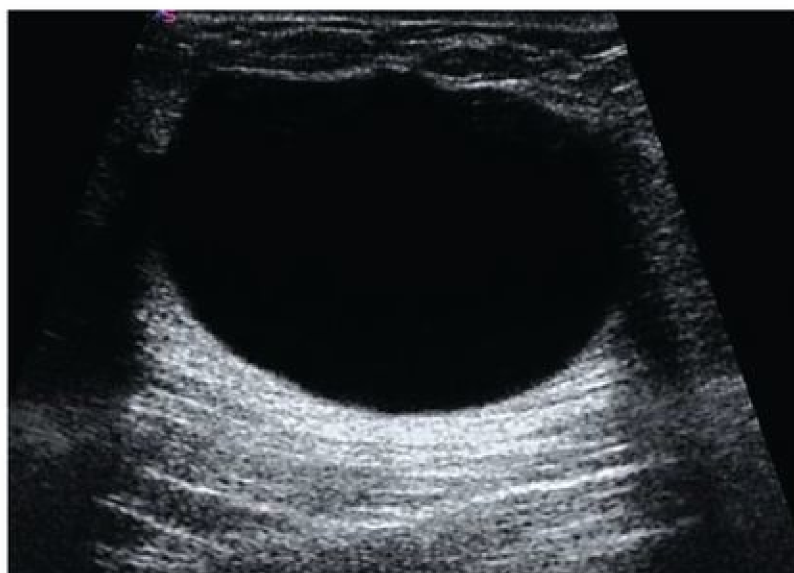


FIGURA 1 Cisto simples (BI-RADS 2).

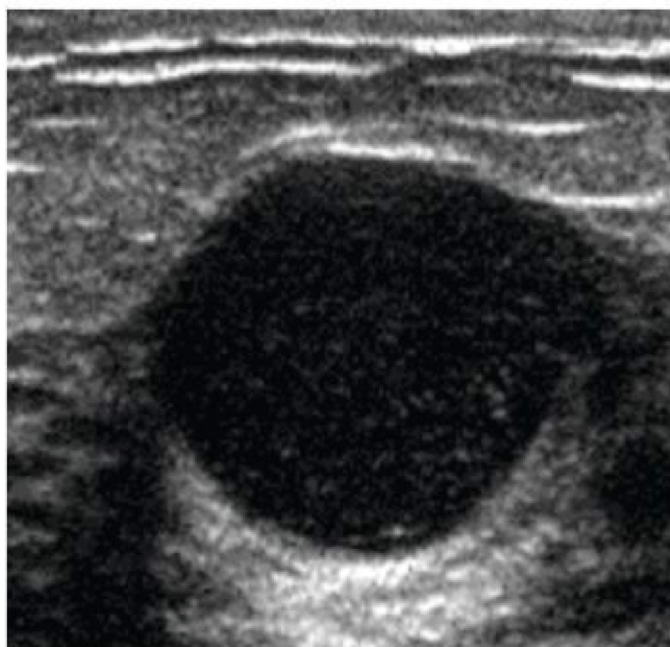


FIGURA 2 Cisto complicado (BI-RADS 4).

Cisto complexo = BI-RADS 4

Cistos complexos são caracterizados por paredes ou septos grosseiros, vegetações sólidas ou áreas vascularizadas e devem ser biopsiados. A abordagem percutânea deve incluir sempre biópsia de fragmento (agulha grossa ou a vácuo) direcionando a coleta da amostra para as regiões mais sólidas da lesão (Figura 3).

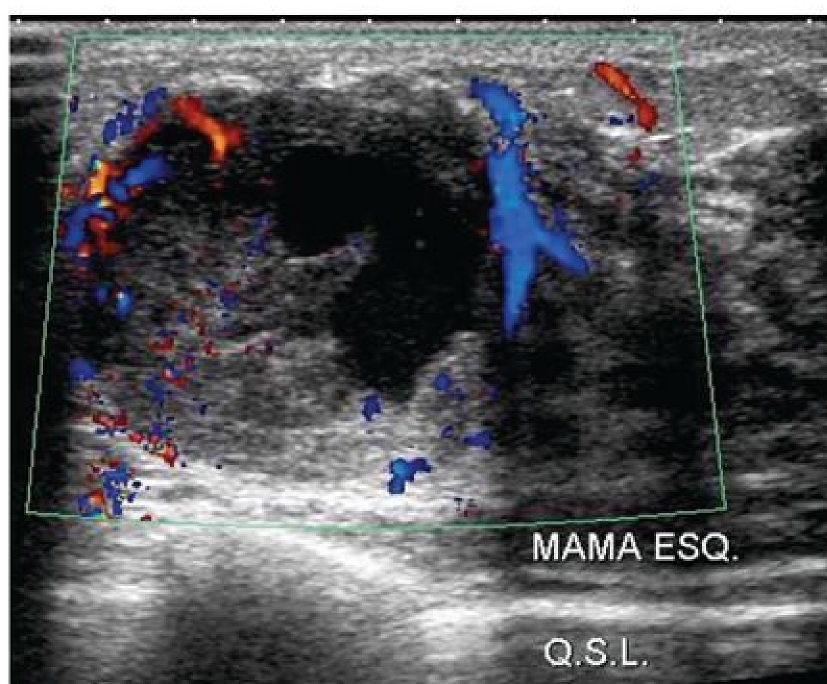


FIGURA 3 Cisto complexo (BI-RADS 4).

Nódulo sólido

Na presença de um nódulo sólido suspeito (BI-RADS 4 ou 5), a correlação histológica é imperativa, seja por via percutânea ou cirúrgica. É importante lembrar que aqui cabem também os nódulos intraductais, áreas palpáveis associadas a microcalcificações, a distorção arquitetural sem correlação cirúrgica e densidades.

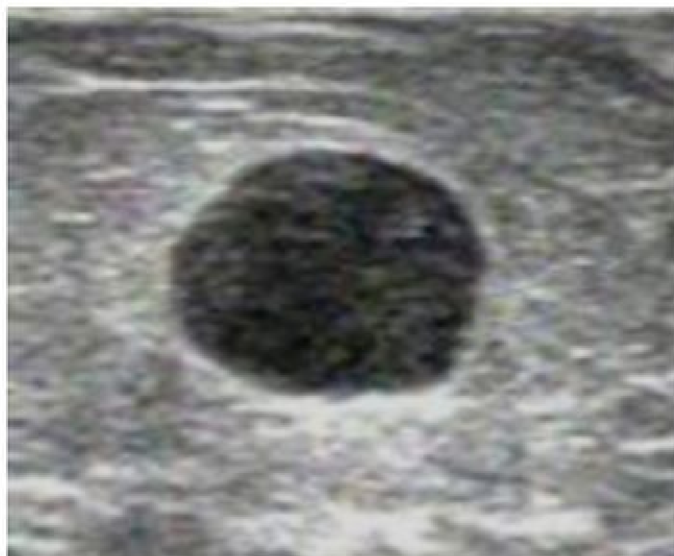


FIGURA 4 Nódulo sólido.

No caso de um nódulo sólido (Figura 4), com características clínicas de baixa suspeição e características radiológicas provavelmente benignas (BI-RADS 3), pode-se indicar correlação histológica ou controle por imagem segundo os critérios adotados nos casos de lesões BI-RADS 3 não palpáveis (exame físico a cada 6 meses e exame por imagem por 2 a 3 anos, iniciando com controle semestral). Não se deve seguir um nódulo BI-RADS 3 palpável ou não, diante de mulheres que planejam uma gestação, cirurgia mamária (mamoplastias ou inclusão de implantes) ou no caso de serem doadoras ou receptoras de órgãos. Nesses casos, é necessário um estudo histológico prévio. Adicionalmente, a inclusão de biópsia no grupo de pacientes BI-RADS 3 com alto risco de câncer de mama também deve ser ponderado.

A conclusão de uma alteração palpável se faz analisando:

- Evolução clínica: a benignidade é comprovada pela regressão do quadro clínico ou pela estabilidade.
- Métodos de imagem: alterações BI-RADS 3 que permanecem estáveis depois de um controle de 2 a 3 anos ou BI-RADS 2 (cistos).
- Histologia: biópsia percutânea ou cirúrgica para casos suspeitos.

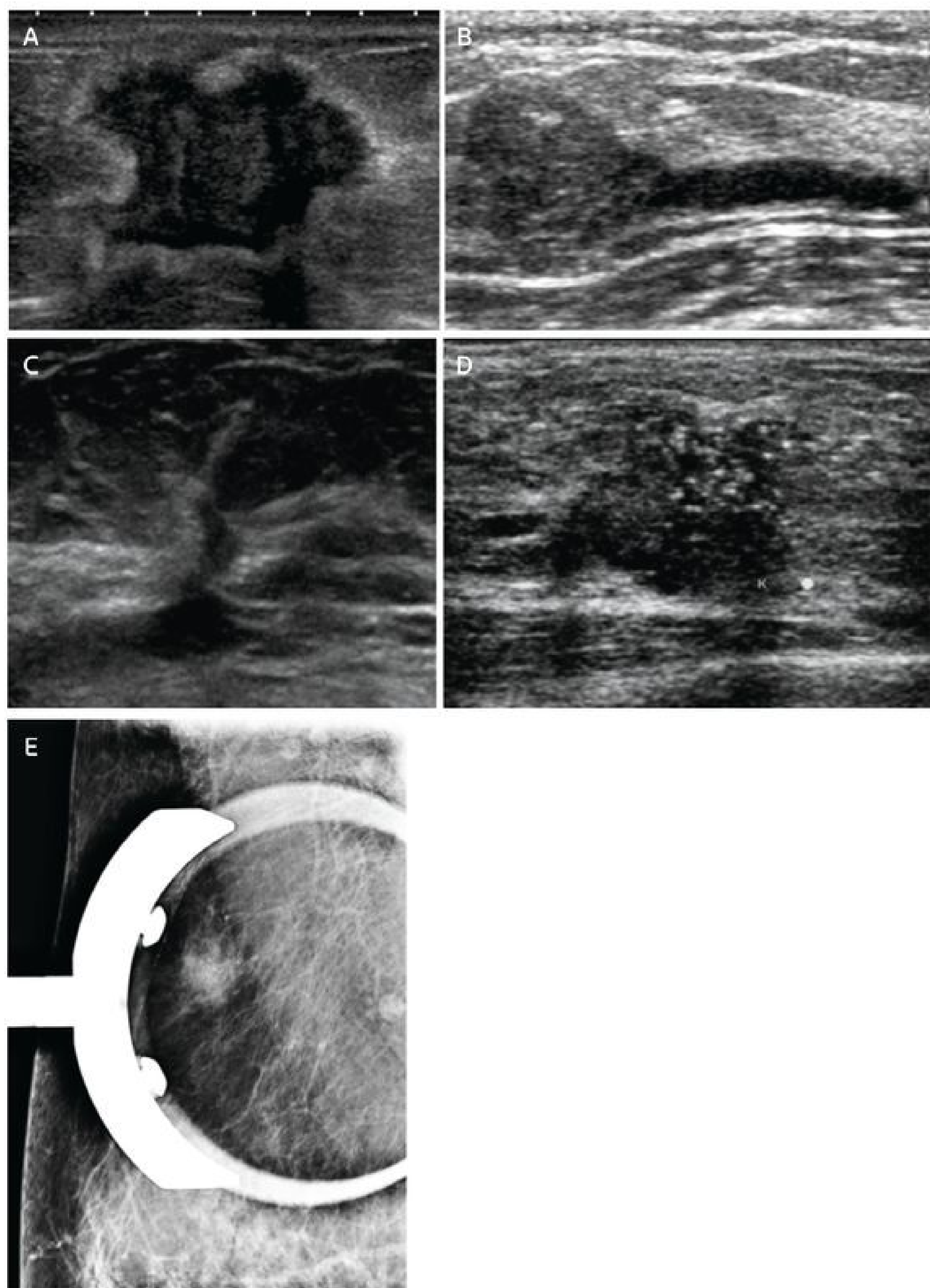


FIGURA 5 A: nódulo suspeito; B: nódulo intraductal; C: distorção arquitetural; D: área com microcalcificações; E: assimetria.

Diante de um resultado de biópsia percutânea benigna, a correlação com o quadro clínico e imagem deve ser realizada. Um resultado de fibroadenoma é confortável e o acompanhamento é bastante aceitável. Entretanto, os resultados benignos inespecíficos devem ser analisados com maior cuidado. Dessa forma, uma alteração palpável se conduz sempre, com o triplo teste, características do nódulo no exame clínico, na imagem e o resultado da biópsia. Cada qual atinge cerca de 80 a 90% de acurácia diagnóstica.

A biópsia percutânea de fragmento, seja ela a vácuo ou core, apresenta resultados semelhantes e com sensibilidade e especificidade próximos aos 100%, com resultados falso-negativos bastante baixos quando se trata de massas. Portanto, resolvem a maioria das lesões.

Para alterações complexas (cistos complexos ou nódulos intraductais) ou nódulos muito fibrosos, a biópsia a vácuo é preferível.

No entanto, na discordância entre os métodos, principalmente quando o aspecto clínico ou de imagem é suspeito e o resultado histológico indeterminado ou benigno, deve-se prosseguir com avaliação histológica completa da lesão por meio de cirurgia convencional. A exérese cirúrgica completa da lesão também deve ser considerada diante do resultado de hiperplasias atípicas, carcinoma lobular *in situ*, cicatriz radial, suspeita para tumor *phillodes* e tumores produtores de mucina pelas dificuldades diagnósticas e possibilidade de subestimação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Breast Screening and Diagnosis). Disponível em: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Acesso em 17/07/14.
2. Philpotts LE. Percutaneos breast biopsy: emerging techniques and continuing controversies. Semin Roentgenol. 2007;42:218-27.
3. Wai CJ, Al-Mubarak G, Homer MJ, Goldkamp A, Samenfeld-Specht M, Lee Y, et al. A modified triple test for palpable breast masses: the value of ultrasound and core needle biopsy. Ann Surg Oncol. 2013;20:850-5.
4. Leung JW, Sickles EA. The probably benign assessment. Radiol Clin North Am. 2007;45:773-89.

22 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE MAMAS

Marcia Mayumi Aracava

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A ressonância magnética (RM) de mama com material de contraste tem sido usada como adjuvante para as técnicas convencionais de mamografia e ultrassonografia (US). A atividade angiogênica relacionada ao crescimento tumoral constitui a base para a detecção do câncer de mama e diagnóstico diferencial das lesões à RM, sendo o aumento das taxas de perfusão e difusão capilares locais preditivos de realce das lesões.

COMO DEVEM SER INTERPRETADOS OS DIVERSOS ACHADOS DA RM?

- As diretrizes na interpretação devem ser usadas em conjunto com a técnica ideal, combinando informações obtidas na RM com a história clínica e os achados da imagem convencional.
- O protocolo de exame de RM de mamas deve incluir uma sequência pré-contraste ponderada em T2 com saturação de gordura, uma sequência dinâmica ponderada em T1 com saturação de gordura, que inclui uma série pré-contraste seguida, em geral, de três séries após injeção endovenosa de material de contraste, possibilitando assim a confecção de imagens de subtração, que revelará mais claramente as áreas de realce e permitirá também a avaliação da cinética de realce (modo como uma lesão capta e elimina o contraste), com construção de curvas de intensidade de sinal *versus* tempo.
- A avaliação inicial das imagens ponderadas em T2 é realizada para determinar se nódulos com alta intensidade de sinal (ou hiperinten-

sos, brilhantes), tais como cistos, estão presentes. A maior parte dos nódulos sólidos hiperintensos em T2 são benignos. Porém, como 20% dos cânceres invasivos têm essa característica, frente a uma lesão hiperintensa em T2 e que apresenta realce, a avaliação deve ser realizada com base nos achados morfológicos e cinéticos.

- As imagens ponderadas em T1 sem contraste podem mostrar imagens nodulares e tubulares com alto sinal, correspondendo a cistos e ductos dilatados com conteúdo hemorrágico ou de alto teor proteico.
- Um nódulo sólido hiperintenso em T1 pré-contraste em geral é benigno, mas aqui também, caso apresente realce, uma avaliação baseada nas características morfológicas e cinéticas demonstradas nas imagens por subtração deve ser realizada.
- Ductos hiperintensos nas imagens T1 pré-contraste são extremamente comuns. Como já comentado, o conteúdo hiperintenso em geral se deve a debris proteináceos, mas pode corresponder a sangue. Isso pode ser relevante em pacientes que estão sendo investigados por fluxo papilar sanguinolento.
- A presença de realce ductal irá justificar a correlação com a mamografia para excluir calcificações suspeitas e necessidade de biópsia.
- Nódulos sólidos sem realce são mais habitualmente benignos (VPN de 92%, geralmente fibroadenomas hialinizados).
- Deve-se classificar o tipo de lesão de acordo com as categorias BI-RADS® para a RM do American College of Radiology Breast Imaging Report and Data System.

Uma lesão com realce pode ser classificada como nódulo; área de realce não nóduloou foco.

a. Nódulo: lesão que ocupa espaço, com três dimensões. Geralmente tem correspondência nas imagens pesadas em T1 ou T2 pré-contraste (aquelas sem correspondência pré-contraste são referidas como realces nodulares). As características das margens e a intensidade de realce após a injeção de contraste são atualmente conside-

radas as mais importantes para o diagnóstico das lesões. A cinética de realce é útil no diagnóstico diferencial entre nódulos com morfologia benigna. O diagnóstico diferencial se faz entre um carcinoma invasivo ou um nódulo benigno (geralmente fibroadenoma).

A Tabela 1 apresenta as características consideradas suspeitas e benignas para nódulos.

TABELA 1 Achados para nódulos suspeitos e relacionados a benignidade

Nódulo	Achados suspeitos	Achados relacionados a benignidade
Forma	Irregular	Oval / redonda
Margens	Não circunscrita: - Irregular - Espiculada	Circunscrita (lisa)
Padrão de realce interno	Heterogêneo Periférico ou anelar*	Homogêneo Septos internos escuros (ou hipointenso)
Cinética	Curva tipo III (*washout*)	Curva tipo I (progressiva)

Obs.: a forma lobulada e a curva cinética em platô (tipo II) têm suspeição intermediária.
* Falsos positivos como cistos inflamados e necrose gordurosa devem ser excluídos.

b. Realce não nódulo: realce que ocorre em uma área de tecido fibroglandular que aparenta normalidade nas imagens pré-contraste. Não ocupa espaço e não tem correspondência nas imagens ponderadas em T2. O diagnóstico diferencial fica entre carcinoma intraductal (CDIS) ou um carcinoma difuso (geralmente lobular), mastopatias (adenose focal), estimulação hormonal ou alterações inflamatórias. Para o realce não nódulo, são necessários a análise da distribuição do realce (se orientado ao longo dos ductos mamários ou não) e o padrão de realce interno. A cinética de realce não é usada para classificar esse tipo de realce.

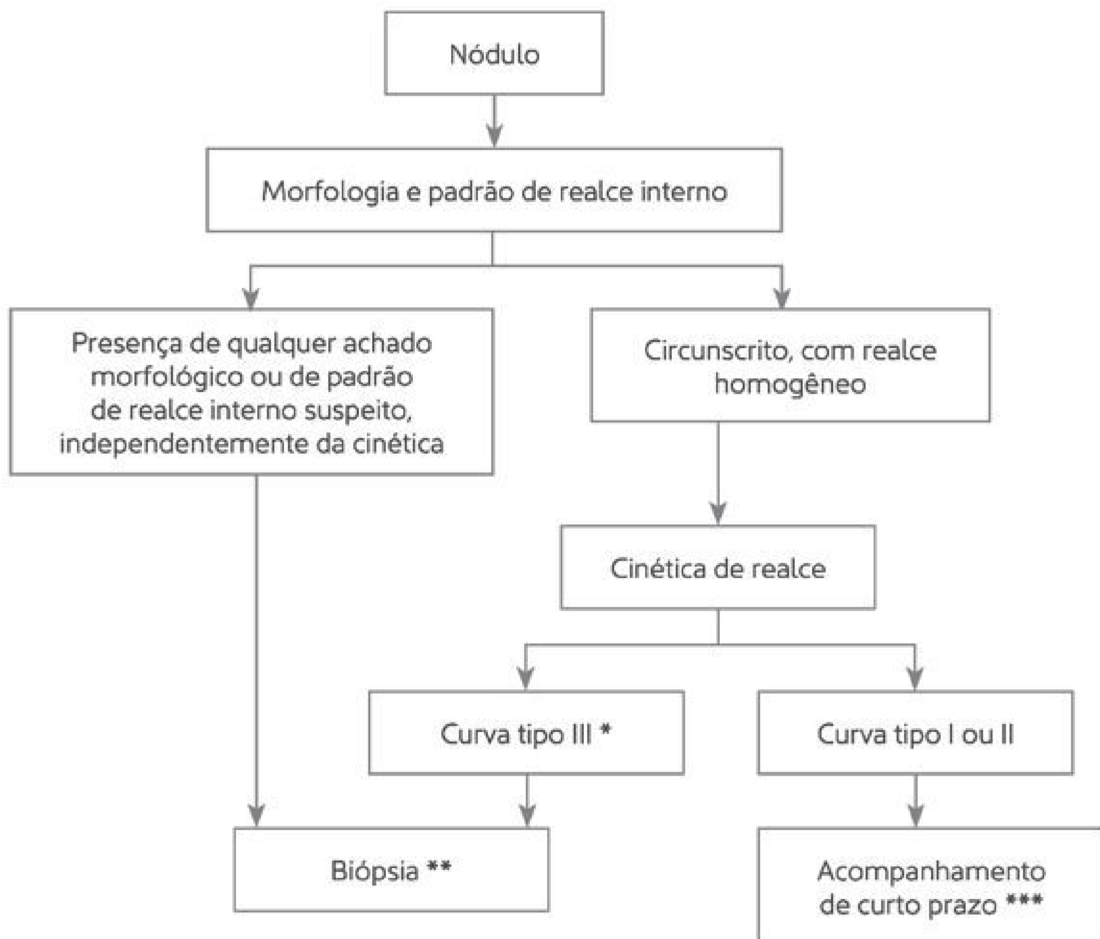


FIGURA 1 Algoritmo para interpretação de nódulos. * Excetuando-se linfonodo intramamário. ** A procura do nódulo à ultrassonografia pode ser útil para permitir a biópsia percutânea. *** Especialmente importante na população de alto risco, pois é bem sabido que os cânceres nesse grupo tendem a crescer rapidamente e uma recomendação de acompanhamento anual poderá deixar de detectar um câncer potencialmente curável nesse estágio.

A Tabela 2 apresenta as características associadas a maior probabilidade de malignidade e benignidade para as lesões não nódulo.

TABELA 2 Características associadas a maior probabilidade de malignidade e benignidade para as lesões não nódulo

Não nódulo	Achados suspeitos	Achados relacionados a benignidade
Distribuição	Segue o sistema ductal: segmentar*, linear	Não segue o sistema ductal: focal**, regional*** ou em múltiplas regiões, difuso****
Padrão de realce interno	Heterogêneo Áreas de realce agrupado Realces anelares agrupados	Homogêneo

* De forma triangular, com ápice apontando para o mamilo, sugerindo ductos e seus ramos. ** Área correspondente a menos de 25% do quadrante. *** Realce de uma grande quantidade de tecido, não configurando distribuição ductal. **** Realce distribuído uniformemente pela mama.

Conduta recomendada frente a um realce não nódulo

- A presença de qualquer dos achados suspeitos para malignidade indica a necessidade de biópsia. A procura da lesão à US pode ser útil para permitir a biópsia percutânea.
- Um realce difuso pode ser explicado por ação hormonal, sendo necessária a correlação com a fase do ciclo em que foi realizado o exame.
- A simetria, ou seja, a presença de padrão de realce semelhante em ambas as mamas (em espelho) é indicativa de alteração benigna ou ação hormonal.
- A ausência de achados suspeitos não exclui malignidade. Assim, frente a um realce não nódulo, assimétrico, sem achados suspeitos para malignidade, é conveniente o controle a curto prazo da lesão, em especial na população de alto risco.

c. Foco: é uma pequena área de realce, menor que 0,5 cm, que não representa claramente uma lesão que ocupa espaço ou nódulo e não tem representação evidente nas imagens pré-contraste. Geralmente, correspondem à proliferação focal do tecido glandular (adenose focal), mas podem corresponder a um pequeno carcinoma invasivo, papiloma, pequeno fibroadenoma, linfonodo intramamário.

Conduta recomendada frente a um foco

- A conduta dependerá dos achados na mesma mama ou na oposta.
- Em geral, para foco isolado sugere-se controle a curto prazo da lesão.

Aspecto típico de lesões malignas

- Os carcinomas invasivos tipicamente apresentam-se como nódulo de forma irregular, margens espiculadas, com padrão de realce interno heterogêneo ou periférico, com cinética de realce em *washout*. Os carcinomas lobulares invasivos (CLI) podem também aparecer como realce não nódulo, com padrão interno heterogêneo, assimétrico.
- Os CDIS apresentam-se à RM como um realce assimétrico não nódulo, que segue o sistema ductal. O padrão de realce interno é geralmente heterogêneo, agrupado.

Aspecto típico de lesões benignas que apresentam realce

- Fibroadenoma: geralmente apresenta-se como nódulo circunscrito, com realce progressivo, homogêneo ou com septos internos hipointensos (40% dos casos).
- Lesões com conteúdo adiposo:
  - Linfonodo intramamário: nódulo circunscrito, hiperintenso nas sequências T2, com hilo gorduroso, curva cinética tipicamente em *washout*, geralmente localizado no quadrante superolateral

da mama, próximo a estruturas vasculares. A correlação com a mamografia ou US pode evitar biópsia desnecessária.
  - Necrose gordurosa: tipicamente demonstra gordura de baixa intensidade nas sequências com saturação de gordura. Pode apresentar fino realce periférico, que pode persistir por vários anos. São facilmente reconhecidos baseados no histórico da paciente e achados mamográficos. Não é necessário acompanhamento.
- Cistos inflamados: imagens nodulares circunscritas, geralmente redondas, com alto sinal nas sequências T2, com realce periférico, muito espesso em relação a seu tamanho.

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

- O realce do tecido fibroglandular (TFG) normal é referido como realce de fundo, sendo altamente variável, dependente do *status* hormonal e da quantidade de TFG.
- Pode ser mínimo, discreto, moderado ou intenso e ainda simétrico ou assimétrico. Múltiplos focos com distribuição focal ou difusa também correspondem um tipo de realce de fundo.
- É essa intensidade do realce de fundo e não a quantidade real de TFG que interfere na sensibilidade e especificidade da RM. Quanto maior o realce do TFG, maior a chance da lesão ser mascarada pelo realce.
- Portanto, se um forte realce de fundo estiver presente, será crucial ser referido no laudo, semelhante à codificação empregada à mamografia, de modo que esteja explícito que a alta sensibilidade esperada pelo estudo de RM de mama pode não estar disponível nesse caso em particular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RM tem mostrado alto valor na avaliação da mama. Desafios na interpretação estão presentes. As informações morfológica e cinética obtidas, associadas a história clínica e achados de imagem convencional, permitirão o gerenciamento dos achados de modo mais seguro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Radiology. Illustrated ACR BI-RADS® Atlas Fifth Edition; 2014.
2. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. Radiology. 2007;244:356-78.
3. Bartella L, Morris EA. Management of lesions first detected on MRI: what to do? Breast Cancer Online 2006. Cambridge: Cambridge University; 2006.
4. MRI lexicon: Morphology of contrast enhanced breast lesions. Disponível em: http://breast-cancer.ca/screening/mri-breast-morphology-lexicon.htm. Acesso em 18/7/2014.

23 FLUXO PAPILAR

Giselle Guedes Netto de Mello

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Fluxo ou derrame papilar é a saída de secreção através da papila mamária, quando não associada à gravidez e à lactação. É uma queixa comum entre as mulheres na fase reprodutiva e origina-se de causas benignas, na maioria dos casos, mas também pode estar associado a tumores malignos. Não é necessariamente anormal, mesmo entre as mulheres na pós-menopausa, embora seja sempre preocupante nos homens.

Uma avaliação clínica detalhada é o elemento mais importante para um diagnóstico diferencial entre alterações hormonais e patologia local e permite a opção por testes diagnósticos mais efetivos.

Fluxo espontâneo, em ducto único (unilateral), não lactacional e com aspecto mucinoso (claro e aquoso), sanguinolento ou serossanguinolento deve sempre incluir avaliação com métodos de imagem.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de secreção mamilar sintomática é de 4,8 a 7,4% na população geral, manifestando-se em cerca de 10 a 15% das mulheres com doença benigna e em 2,5% das mulheres com câncer de mama. A faixa etária mais acometida no fluxo papilar anormal é de 30 a 50 anos.

CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA

A secreção mamilar pode ser classificada como fisiológica ou patológica. A secreção fisiológica é normalmente branca ou esverdeada, bilateral

e em múltiplos ductos. Possui como principais causas: hipotiroidismo, adenoma hipofisário e efeitos colaterais de medicamentos (psicotrópicos, anti-hipertensivos, antieméticos e antagonistas do receptor H2).

A descarga papilar patológica é espontânea, unilateral e em ducto único. Descargas patológicas são tipicamente sanguinolentas ou serosas, oriundas de patologias benignas, na maioria dos casos: papiloma (48%), ectasia ductal (15-20%) e alterações fibrocísticas. A importância do estudo dos fluxos sanguinolentos se deve à sua associação com papiloma intracanalicular, carcinoma papilífero e ductal, sendo que nessas situações podem ser observados como sintomas em até 45% dos casos.

O Quadro 1 resume as principais causas e aspectos do fluxo papilar.

QUADRO 1 Principais causas e aspetos do fluxo papilar

Causas	Padrão	Diagnóstico
Hormonais Hipotiroidismo, adenoma pituitário, insuficiência renal crônica, síndrome adrenogenital, prolactinoma	Em geral, bilateral e com múltiplos ductos, galactorreia, não sanguinolenta	Dosagem de prolactina, TSH e CT e RM de crânio
Medicações	Geralmente bilateral e com múltiplos ductos, galactorreia, não sanguinolenta	Avaliação clínica de medicações psicotrópicos, antidepressivos, drogas antieméticas, antagonistas de H_2, ACO, metildopa, bloqueador de cálcio
Papiloma Carcinoma Alteração fibrocística	Descarga unilateral serosa, serossanguinolenta ou hemorrágica	Avaliação por imagem
Ectasia ductal	Uni ou bilateral, serosa, espessa, serossanguinolenta	Avaliação por imagem
Abscesso ou infecção	Sinais inflamatórios Fluxo purulento	Avaliação por imagem se não resolve após tratamento

MÉTODOS DE IMAGEM: UTILIDADE CLÍNICA E ACHADOS

Mamografia

- É indicada em todas as mulheres com fluxo papilar patológico para a detecção de microcalcificações na projeção ductal e/ou sinais de carcinoma invasivo.
- Achados positivos são observados em 50 a 90% das pacientes com câncer de mama e em menos de 50% das pacientes com papiloma benigno ou outras alterações benignas.
- Principais achados:
  - Ducto único dilatado, ectasia ductal, calcificações agrupadas grosseiras e heterogêneas ou pleomórficas (papiloma ou carcinoma), nódulos de densidade mista (ectasia ductal ou mastite periductal) ou nódulos subareolares (abscessos ou carcinoma).

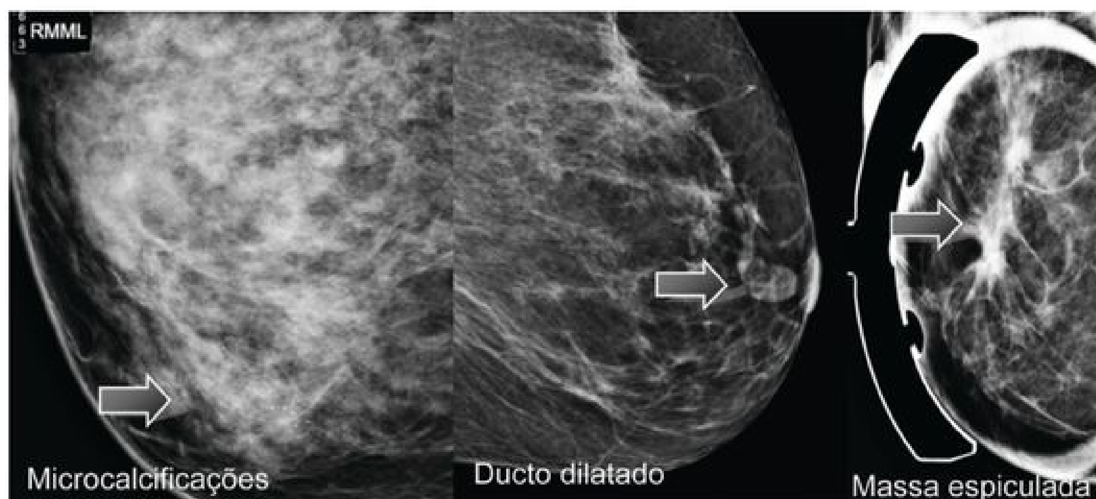


FIGURA 1 Padrões mamográficos que podem estar associados a fluxo papilar.

Ultrassonografia

- É o método mais eficiente para a detecção da lesão intraductal.

- Em geral, quando bem executado, o ultrassom é bastante útil e fidedigno para estabelecer a causa do fluxo papilar, principalmente das lesões papilomatosas.
- Em um estudo de 52 pacientes com fluxo papilar submetidas a exames de imagem, o ultrassom identificou o tumor intraductal em 70% dos casos (80% papilomas e 20% de tumores malignos) e ectasia ductal sem lesão em 12% das pacientes.
- Principais achados:
  - Dilatação ductal, nódulo sólido circunscrito ou não circunscrito, lesão ecogênica sólida intraductal.

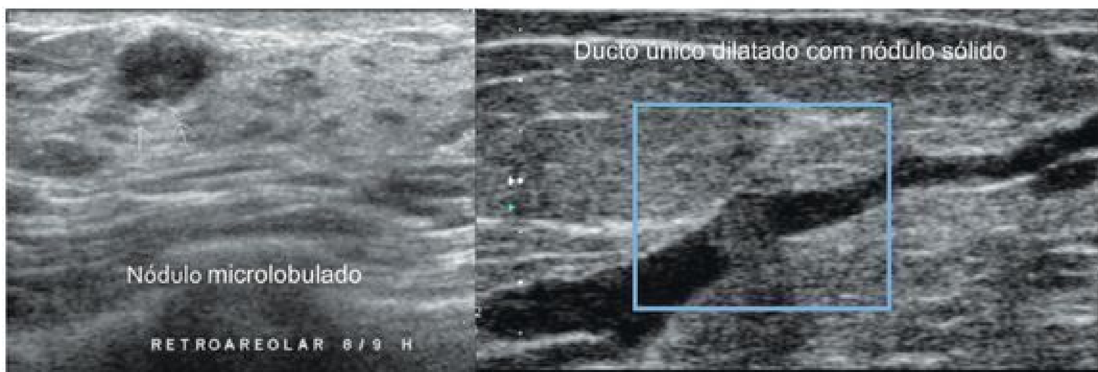


FIGURA 2 Padrões ecográficos que podem estar associados a fluxo papilar.

Ressonância magnética

- A combinação da técnica de alta resolução multiespacial e a injeção de contraste tem apresentado uma sensibilidade de 80 a 100% na detecção do carcinoma invasivo.
- A ressonância magnética apresenta um potencial de alta sensibilidade da detecção da doença intraductal.
- O achado mais associado a fluxo papilar suspeito é o realce do tipo não massa: ductal ou segmentar, heterogêneo e cinética em platô e que deve direcionar a correlação histológica da lesão.

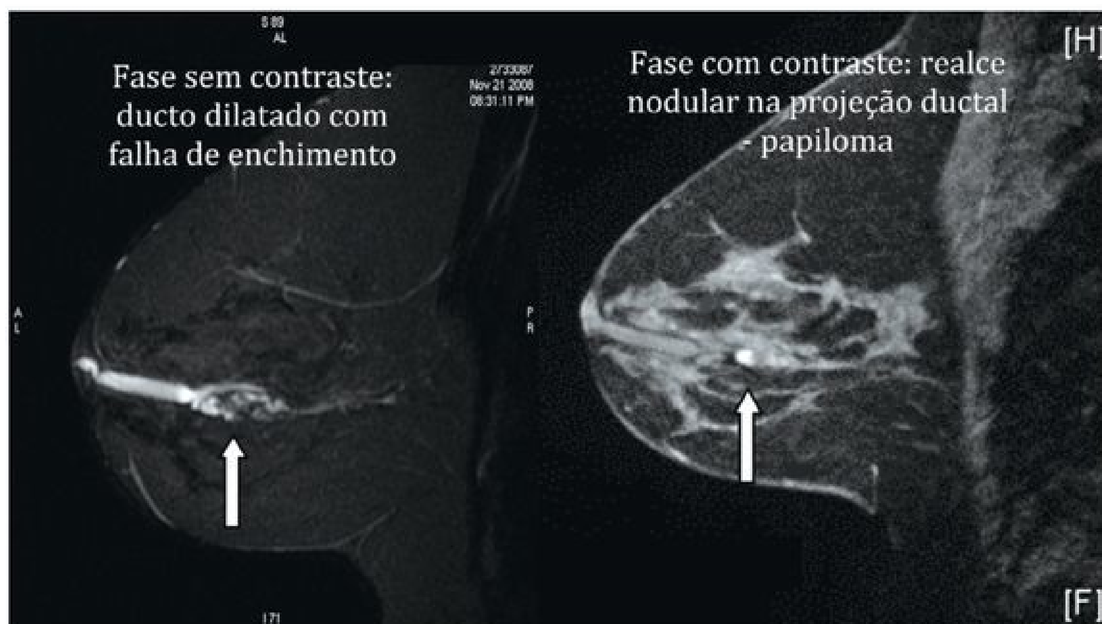


FIGURA 3 Padrão por ressonância que pode estar associado a fluxo papilar.

Ductografia

- A ductografia corresponde ao método radiológico para a avaliação do fluxo papilar patológico por meio da injeção de contraste no orifício papilar comprometido, portanto, não indicado para fluxo multiductal.
- Não há contraindicações absolutas, porém o método é invasivo, potencialmente doloroso e são observadas dificuldades técnicas que podem dificultar a realização: dificuldade de cateterização do ducto, cateterização de ducto incorreto, injeção inadequada com perfuração do ducto e extravasamento com opacificação linfática.
- A descarga papilar deve estar presente no dia da realização do exame.
- O método tem elevada acurácia na localização da anormalidade ductal quando o ducto acometido é devidamente cateterizado, facilitando ainda a programação cirúrgica para correção da causa de descarga.

- Em um estudo comparando a retirada correta da lesão, observou-se 100% de acurácia nas pacientes submetidas previamente a ductografia contra 67% nas não submetidas, resultando ainda em cirurgias mais amplas.
- Os achados mais frequentes correspondem a falha de enchimento intraductal.



FIGURA 4 Padrões ecográficos que podem estar associados a fluxo papilar.

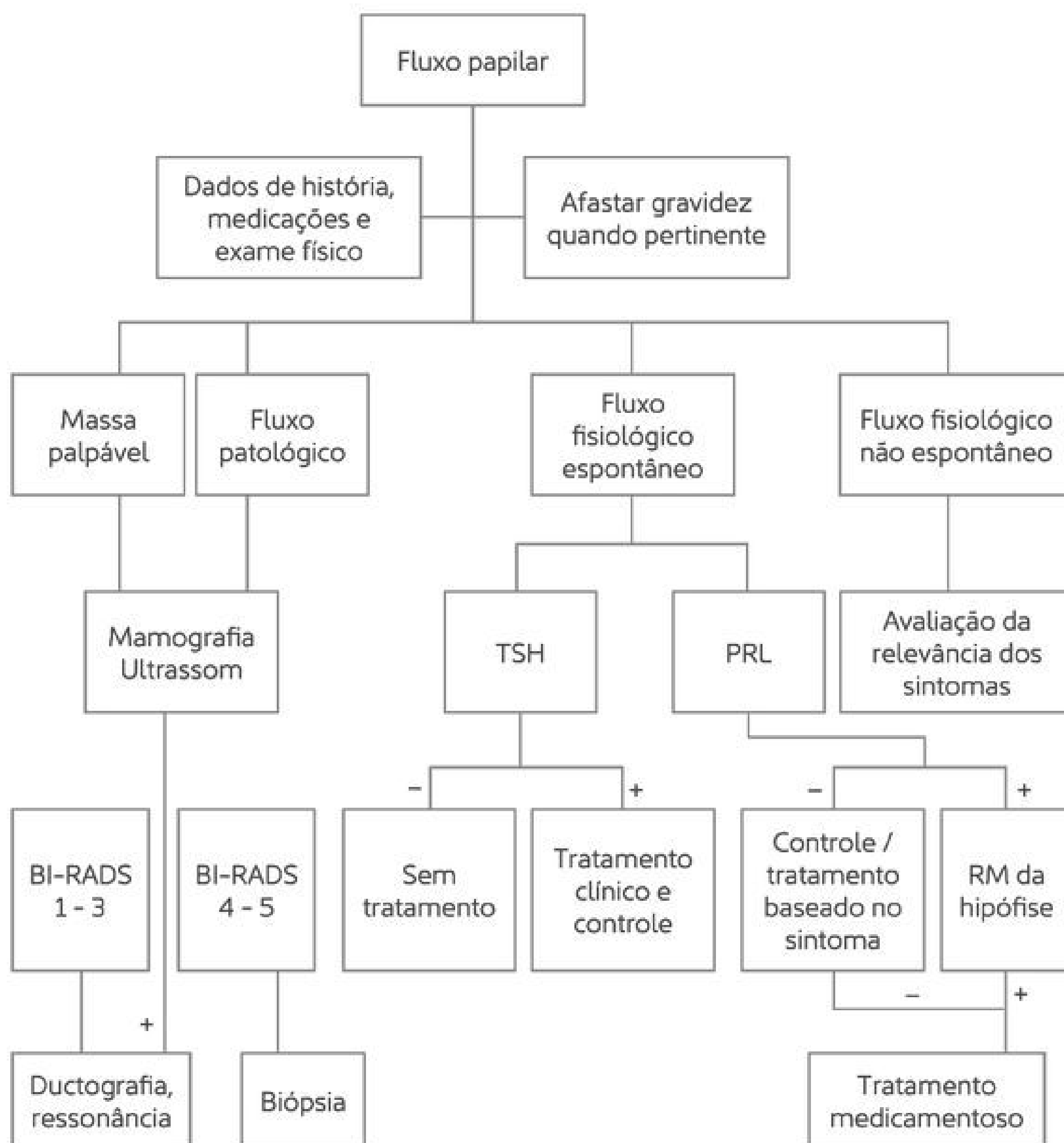


FIGURA 5 Abordagem do paciente com fluxo papilar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leis HP Jr, Dursi J, Mersheimer WL. Nipple discharge: significance and treatment. NY State J Med. 1967;67:3105-10.
2. Murta EFC, et al. Descarga papilar. J Bras Ginecol. 1994;104:403-7.
3. Urban J. Non-lactational nipple discharge. CA Cancer J Clin. 1978;28:130-40.

4. Bland KI, Copeland III EM. A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole, 1994.
5. Tabar L, Dean PB, Pentek Z. Galactography: the diagnostic procedure of choice of nipple discharge. Radiology.1983;149:31-8.
6. Leis HP Jr. Management of nipple discharge. World J Surg. 1989;13:736-42.
7. Hirose M, Nobusawa H, Gokan T. MR ductography: comparison with conventional ductography as a diagnostic method in patients with nipple discharge. Radiographics. 2008;27(Suppl.1):S183-96.

24

MASSAS PÉLVICAS

Ana Paula Carvalhal Moura
Ana Luisa Alencar de Nicola

CONSIDERAÇÕES GERAIS

As massas pélvicas têm prevalência de 7,8% durante a menacme e de 2,5 a 10% após a menopausa. Podem ter origem nos órgãos ginecológicos: útero, colo uterino, ovários, trompas e vagina; ou nos órgãos e estruturas não ginecológicas: aparelho gastrointestinal, aparelho urinário, partes moles, nervos, peritônio e retroperitônio.

É importante a caracterização da topografia da lesão e se tipicamente benigna, indeterminada ou suspeita para malignidade.

ANAMNESE

- Idade.
- Fase do ciclo.
- Uso de anovulatório.
- Uso de reposição hormonal.
- Antecedentes familiares.
- Antecedentes cirúrgicos.
- Antecedentes obstétricos.
- Sintomatologia.
- Duração da sintomatologia.

EXAME FÍSICO

- Aumento do volume.
- Mobilidade.
- Dor.

Frente ao achado de massa anexial no exame de imagem, precisamos responder quatro perguntas:

1. É de etiologia ovariana?
2. É um achado fisiológico? Por exemplo: folículo periovulatório, corpo lúteo.
3. É um cisto funcional? Por exemplo: cistos foliculares, cisto de corpo lúteo hemorrágico, ovários policísticos, cistos tecaluteínicos.
4. Tem alto ou baixo risco para malignidade?

Respostas

1. Massas anexiais não ovarianas que podem ser definidas pelo ultrassom: mioma pediculado, hidrossalpinge, cistos paraovarianos, cisto de inclusão peritoneal.
   Massas anexiais não ovarianas de difícil definição pelo ultrassom: cistos de Tarlov ou cistos perineurais, mucocele de apêndice, tumores neurais, corno rudimentar de útero unicorno. A ressonância magnética está indicada nesses casos.
2. Se o aumento ovariano for fisiológico, o exame é considerado normal para a fase do ciclo.
3. Se tem aspecto de cisto funcional, geralmente não requer seguimento. Dependendo do tamanho e se na pós-menopausa, considerar controle (vide tabela para sugestão de acompanhamento).
4. A presença de componente sólido e/ou septos espessos (> 3 mm) e vascularizado numa neoplasia é o maior preditor de malignidade.

O principal benefício da avaliação com Doppler é a identificação de fluxos dentro das partes sólidas. O padrão pulsátil com medidas de índice de resistência tem valor secundário. Não há valor de corte de nenhum índice Doppler capaz de separar as neoplasias ovarianas benignas das malignas.

A análise subjetiva feita por examinador experiente tem se mostrado superior aos outros métodos com sensibilidade de 88-100% e especificidade de 62-96%.

A associação com os marcadores, principalmente o CA 125 e o HE4, e com a situação de menopausa é muito importante.

Papel da ultrassonografia

A ultrassonografia pélvica é o método inicial e, na maioria das vezes, de preferência para avaliação das massas anexiais. Em cerca de 90% dos casos, a ultrassonografia é suficiente para a avaliação da massa anexial.

Via transvaginal: primeira escolha.

Via transabdominal: nas pacientes virgens ou em casos de massas volumosas ou em localização alta.

O uso de Doppler aumenta a acurácia do método e deve ser solicitado sempre na avaliação das massas anexiais.

É ideal que conste no pedido médico um breve resumo das informações clínicas.

QUADRO 1 Achados ultrassonográficos e recomendação nas lesões uterinas

Lesões uterinas		Recomendação
1. Miomas	Qualquer tamanho, sem suspeita de malignidade	Conduta baseada nos sintomas, desejo de procriação etc. Se não for removido, controle anual
2. Sarcomas	Raros (2% dos tumores uterinos) Suspeitar quando grandes, crescimento rápido e na peri ou pós-menopausa	Ressonância magnética ou cirurgia
3. Lesões endometriais	Pólipo	
	Qualquer tamanho, sem suspeita de malignidade	Conduta baseada nos sintomas, desejo de procriação, etc. Se não for removido, controle anual
	Carcinoma endometrial	Considerar histeroscopia com biópsia e cirurgia

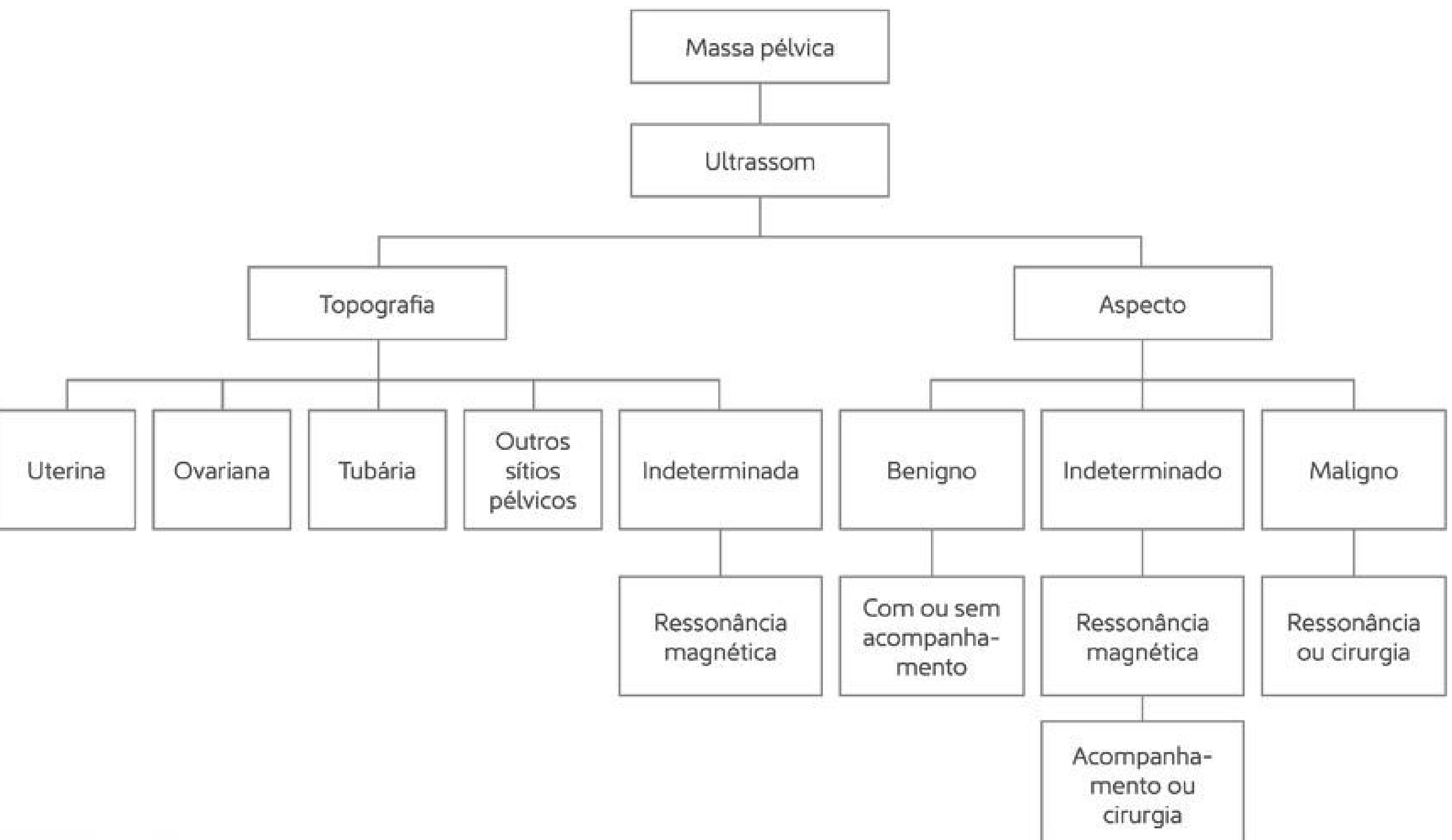


FIGURA 1 Massas pélvicas – diagnóstico.

QUADRO 2 Achados ultrassonográficos e recomendação nas lesões anexiais

Cistos com características benignas		Recomendação
1. Cisto simples		
Menacme	< 5 cm de diâmetro	Desnecessário qualquer tratamento adicional
	5-7 cm	Repetir US em 6-12 semanas; se persistir, controle anual
	> 7 cm	Ressonância magnética
Menopausa	< 1 cm	Desnecessário acompanhamento
	< 5 cm	Dosar CA-125 se normal, repetir US em 6 a 12 semanas e se persistir, controle anual
	> 7 cm	Ressonância magnética ou cirurgia
2. Cisto hemorrágico		
Menacme	Corpo lúteo < 5 cm	Desnecessário qualquer tratamento adicional
	5-7 cm	Repetir US em 6-12 semanas; se persistir, considerar ressonância magnética ou cirurgia
Menopausa recente	Qualquer tamanho	Dosar CA-125 se normal, repetir US em 6-12 semanas e se persistir, considerar ressonância magnética ou cirurgia
Menopausa tardia	Qualquer tamanho	Considerar cirurgia
3. Endometrioma		Repetir US em 6-12 semanas; se persistir, controle anual
4. Lesão teratodermoide		Se não for removida cirurgicamente, US anual
5. Hidrossalpinge		É possível manter sob observação de acordo com indicação clínica
6. Cisto de inclusão peritonial		É possível manter sob observação de acordo com indicação clínica

(continua)

QUADRO 2 Achados ultrassonográficos e recomendação nas lesões anexiais *(continuação)*

Cistos com características indefinidas, mas provavelmente benignas	**Recomendação**
Características indefinidas para: cisto hemorrágico, lesão teratodermoide, endometrioma	
Menacme	Repetir US em 6-12 semanas, se persistir considerar cirurgia
Menopausa	Considerar cirurgia
Cisto de parede fina com septação única delgada ou calcificação focal da parede	Mesma para cisto simples
Múltiplas septações delgadas	Considerar cirurgia
Nódulo (não hiperecoico) sem fluxo	Considerar ressonância magnética ou cirurgia
Cistos com características sugestivas de malignidade	**Recomendação**
Septações espessas (> 3 mm)	Considerar cirurgia
Nódulo com fluxo ao Doppler	Considerar cirurgia

Papel da ressonância magnética

Esse exame é útil como complementação do ultrassom na avaliação das massas pélvicas. Auxilia quando há dúvida da topografia da lesão (uterina, ovariana, órgãos não ginecológicos), na caracterização tecidual (sólido, císticos, sangue, gordura) e estratifica o risco de malignidade.

QUADRO 3 Achados na ressonância magnética, aspecto e recomendação

Lesões intraperitoniais (deslocamento anterior e medial do ureter)		Aspecto/recomendação
1. Não ovarianas	GIST	Suspeito/prosseguir investigação
	Tumor de cólon	Suspeito/prosseguir investigação
2. Ovarianas	2.1. Com implantes peritoniais	Altamente suspeito/prosseguir investigação
	2.2. Sem implantes peritoniais	
	2.2.1 Sem tecido sólido	
	a) puramente cístico ou endometrioma	Benigno/manter sob observação
	b) outras massas sem tecido sólido	
	- sem realce parietal	Benigno/manter sob observação
	- com realce parietal	Indeterminado/controle precoce ou cirurgia
	2.2.2. Com tecido sólido	
	a) gordura	Benigno/manter sob observação
	b) baixo sinal em T2/ baixo sinal em difusão	Benigno/manter sob observação
	c) outras massas com tecido sólido	
	- curva tipo I	Indeterminado/controle precoce ou cirurgia
	- curva tipo II	Suspeito/prosseguir investigação
	- curva tipo III	Altamente suspeito/prosseguir investigação

(continua)

QUADRO 3 Achados na ressonância magnética, aspecto e recomendação *(continuação)*

Lesões extraperitoniais (deslocamento posterior e lateral do ureter)		Aspecto/recomendação
1. Uterinas	Baixo sinal em T2 – mioma	Benigno/manter sob observação
	Gordura – lipoleiomioma	Benigno/manter sob observação
2. Não uterinas	Hipossinal em T2 – desmoide, linfoma	Suspeito/prosseguir investigação
	Gordura – lipoma	Benigno/manter sob observação
	Gordura – lipossarcoma	Suspeito/prosseguir investigação
	Hipervascular – paraganglioma/sarcoma	Suspeito/prosseguir investigação
	Hipervascular – aneurisma, varizes	Benigno/manter sob observação

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: clinically suspected adnexal mass. American College of Radiology Web site. Disponível em: http://www.acr.org/~/media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/ClinicallySuspectedAdnexalMass.pdf. Acesso em 10, 2014.
2. Liu J, Xu Y, Wang J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis of ovarian carcinoma. Eur J Radiol. 2007;62:328-34.
3. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, Metzger U, Lécuru F, Van Huffel S, et al. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27:438-44.
4. Timmerman D, Schwarzler P, Collins WP, Claerhout F, Coenen M, Amant F, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999;13:11-6.
5. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultra- sound examination versus serum CA-125. J Natl Cancer Inst. 2007;99:1706-14.

6. Levine D, Brown D, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson C B, Brewater WR, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology. 2010;256:943-54.
7. Brown DL, Dudiak KM, Laing FC. Adnexal mass: US characterization and reporting. Radiology. 2010;254:342-54.
8. Curtin JP. Management of the adnexal mass. Gynecol Oncol. 1994;55:S42-6.
9. Reiter MJ, Schwope RB, Lisanti CJ. Algorithmic approach to solid adnexal masses and their mimics: utilization of anatomic relationships and imaging features to facilitate diagnosis. Abdom Imaging. 2014 May 23.
10. Thomassin-Naggara I, Aubert E, Rockall A, Jalaguier-Coudray A, Rouzier R, Darai E, et al. Adnexal masses: development and preliminary validation of an MR imaging scoring system. Radiology. 2013;267:432-43.

25

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

No Brasil, a prevalência de neoplasias malignas que acometem o aparelho reprodutivo é considerável, sendo no centro-sul, de acordo com Torloni e Brumini, da ordem de 36,4%.

De todos os tumores malignos da genitália, segundo aqueles autores, 11% comprometem o corpo uterino. Das neoplasias malignas do útero, 90% são representadas pelo adenocarcinoma de endométrio; por isso, na literatura pertinente, ele também é denominado câncer do corpo uterino.

Sua incidência varia com as regiões, sendo a média de 30 a 40/100.000 mulheres. Entretanto, sua incidência parece estar aumentando e, como se disse, é ele considerado, contemporaneamente, a neoplasia maligna mais corriqueira em ginecologia nos países desenvolvidos.

Esse progressivo aumento talvez esteja relacionado a certos fatores como maior longevidade, melhores condições nutritivas, menor número de filhos, uso mais extensivo da anticoncepção hormonal, abuso da estrogenioterapia na pós-menopausa e na perimenopausa, além de outros fatores ainda desconhecidos.

O câncer do endométrio é classificado em tipo I e tipo II. O tipo I ou endometrioide responde por 90% dos casos, tendo como característica principal resultar de ação estrogênica prolongada não contrabalançada pelos efeitos antiproliferativos da progesterona.

São adenocarcinomas bem ou moderadamente diferenciados que, via de regra, surgem em mulheres obesas, nulíparas e com história pregressa que inclui características muito sugestivas de anovulação crônica.

O câncer de endométrio tipo II, ou não endometrioide, responde por até 20% dos casos e, ao contrário do tipo I, surge em ambiente hipoestrogênico, sendo mais frequentes os carcinomas de células claras e os serosos-papilíferos.

Comparados ao tipo I, são tumores de maior mortalidade e podem responder por até 47% dos óbitos por carcinoma endometrial.

O quadro clínico de ambas as formas é semelhante e inclui na imensa maioria das vezes o sangramento uterino na pós-menopausa. A sobrevida média é de 69%, sendo que nos estádios iniciais é superior a 90%. Em estádios avançados, a sobrevida em cinco anos não ultrapassa os 30%.

QUADRO 1 Estadiamento do câncer de endométrio
Inclui avaliação do líquido peritoneal, a histerectomia total com anexectomia bilateral, além de linfadenectomia pélvica e para-aórtica
I Tumor limitado ao corpo uterino
IA Tumor restrito ao endométrio ou com invasão menor que 50% do miométrio
IB Tumor com invasão maior que 50% do miométrio
II Tumor alcança a cérvice, mas não se estende além do útero
IIIA Tumor invade serosa e/ou anexos (extensão direta ou metástase)
IIIB Tumor comprometendo vagina e/ou paramétrios
IIIC Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IVA Acometimento de bexiga e/ou intestino
IVB Metástases a distância

Fonte: International Federation of Ginecology and Obstetrics (www.figo.org).

DIAGNÓSTICO

Não existe rastreamento populacional para esse tumor e o diagnóstico é feito por intermédio de exame clínico com amparo de propedêutica ultrassonográfica transvaginal e histeroscópica.

A ressonância magnética é útil na avaliação da invasão miometrial profunda, cervical e parametrial, não apresentando, entretanto, boa sensibilidade para a detecção de metástases linfonodais. Nos estágios mais avançados, pode ser acompanhado por elevação do CA-125.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torloni H, Brumini R. Registro de tumores. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Divisão Nacional de Doenças Crônico Degenerativas, 1978.
2. Rodrigues de Lima G, Miyada C, Grabert H, France LC, Vivas AD, Miyada CC. Contribuição ao estudo do adenocarcinoma endometrial. Ginecol Obstet Brasil. 1979;2:373-82.
3. Simpson E, Rubin G, Clyne C, Robertson K, O'Donnell L, Davis S, et al. Local estrogen biosynthesis in males and females. Endocrine-Related Cancer. 1999;6:131-7.
4. Bortoletto CCR, Kuster MGB, Del Giglio A. Câncer de endométrio e sarcomas uterinos In: Rosa Borges D. Atualização terapêutica de Prado, Ramos e Valle: diagnóstico e tratamento 2014/15, 25.ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2014.

26 CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

Entre os tumores da esfera ginecológica, o câncer de ovário é o de maior mortalidade. De fato, a sobrevida global para essas pacientes é de apenas 30-40% em 5 anos. O diagnóstico tardio restringe o tratamento com a cirurgia citorredutora e a quimioterapia baseada nos derivados da platina, com altas taxas de recidiva tumoral.

Entre os fatores de prognóstico, o estadiamento da International Federation of Ginecology and Obstetrics (FIGO) é considerado o mais importante. A sobrevida em 5 anos é de 95% para os casos de tumor localizado no ovário, 72% para os casos com implantação regional e 31% para os casos com tumor disseminado. No entanto, no momento do diagnóstico, 59% desses tumores já se apresentam com disseminação a distância. Com base em critérios morfológicos, os tumores epiteliais de ovário podem ser classificados em quatro principais subclasses: serosos, mucinosos, endometrioides e de células claras. Cada uma dessas categorias pode ainda ser dividida em benignos, malignos e *borderline,* com diferentes graus de diferenciação.

Quando analisado dos pontos de vista celular e molecular, o câncer de ovário apresenta-se extremamente heterogêneo, o que reflete os vários e distintos compartimentos que constituem esse órgão. Muito embora tumores ovarianos possam surgir de suas células germinativas, a maioria dessas neoplasias tem origem epitelial e é conhecida por se originarem do epitélio de revestimento ovariano bem como das camadas celulares que revestem internamente os cistos de inclusão ovarianos.

De forma histologicamente semelhante, esses tumores podem se originar nas trompas de Falópio ou, por vezes, de focos endometrióticos bem como da própria superfície peritoneal.

Tendo isso em mente, aqueles tumores cuja histologia se assemelha ao epitélio das trompas, endométrio e endocérvice são chamados respectivamente de serosos, endometrioides e mucinosos.

Cabe aqui ressaltar que neoplasias ovarianas que se assemelham a células encontradas no interior das paredes vaginais recebem o nome de tumores de células claras. A seguir, encontramos os aspectos diagnósticos mais importantes desses tumores (Quadro 1), os quais devem sempre incluir avaliação clínica, laboratorial e radiológica.

QUADRO 1 Aspectos diagnósticos mais importantes do câncer de ovário
1. Análise do tumor US transvaginal com dopplerfluxometria e, preferencialmente, com complementação pélvica. Considerar repetição do exame, em especial, para pacientes no menacme em decorrência da maior frequência de cistos funcionais. A ressonância magnética pode ser solicitada em casos de dúvida diagnóstica
2. Avaliação cavitária na suspeita de malignidade Ressonância magnética preferencialmente ou tomografia computadorizada da pelve e do abdome
3. Avaliação torácica (suspeita de comprometimento abdominal extenso com repercussões torácicas) Tomografia de tórax
4. Exames laboratoriais Hemograma, coagulograma, ureia, creatinina (*clearance*), glicemia, proteínas totais e frações na suspeita de desnutrição e para pacientes edemaciadas. O comprometimento hepático pode ser avaliado pela pesquisa das transaminases oxaloacética e glutâmico-pirúvica (TGO e TGP), fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubinas e desidrogenase láctica (DHL)
5. Marcadores tumorais CA-125, HE4, antígeno carcinoembriônico (CEA), CA 19.9, inibina A, alfa-feto proteína, gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG) e DHL

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54(1):8-29.
2. Hornung R, Urs E, Serenella E, Edward W, Ursula S, Urs H, et al. Analysis of potential prognostic factors in 111 patients with ovarian cancer. Cancer Lett. 2004;206(1):97-106.
3. Linasmita V, Pattaraarchachai J, Daengdeelert P. Prognostic factors for survival of epithelial ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2004;85(1):66-9.
4. Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. Histopathology. 2001;38:87.
5. Giuza MG, Marques RM, Nicolau SM, Del Giglio A. Câncer de ovário e trompa uterina. In: Rosa Borges D. Atualização terapêutica de Prado, Ramos e Valle: diagnóstico e tratamento 2014/15, 25.ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2014.

27 PATOLOGIA

Monica Stiepcich

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

Na patologia do trato genital inferior (PTGI), temos evoluído do "macro e micro" até o "molecular", especialmente nas últimas décadas. Comparado à época na qual o câncer de colo se apresentava como uma neoplasia francamente invasiva, sangrante e mortal, atualmente se pode identificar algumas pacientes que, após a infecção pelo HPV, têm maior risco de evolução para lesões escamosas de alto grau, mesmo antes delas se desenvolverem nas mucosas. Entretanto, as boas práticas em PTGI devem continuar a ser baseadas na avaliação integrada tanto das condições clínicas, nutricionais, imunológicas e atitudinais das pacientes, quanto dos exames citológico, histológico e biomolecular.

Esses exames permitem identificar e classificar os tipos de vírus HPV presentes, as moléculas por eles produzidas (oncoproteínas e mRNA E6 e E7), proteínas das células das mucosas que podem se alterar após a transformação neoplásica (p16), e os efeitos globais dessa interação vírus-hospedeiro por meio dos exames cito-histológicos, que evidenciam ou não o desenvolvimento e a presença de lesões escamosas e outras condições genitais.

Cada um desses exames é uma fotografia instantânea de um dos "momentos biológicos" em que a paciente se encontra, um ponto isolado na curva multidimensional da biologia de sua doença. Quanto maior o número de "pontos", melhor a capacidade de avaliar o risco de progressão ou regressão da doença.

A patologia tem importante papel na avaliação do trato genital inferior (TGI) e baseia-se na citologia do raspado das mucosas genitais e no exa-

me histológico dos fragmentos obtidos por biópsia, que podem ser complementados pelos exames de hibridação *in situ* e imuno-histoquímico.

A citologia cervicovaginal convencional, excelente método de rastreamento que mostrou a maior eficácia na redução da mortalidade por câncer até os dias de hoje, ainda tem papel fundamental no acompanhamento clínico, especialmente nos locais onde a população não tem acesso aos métodos biomoleculares complementares de diagnóstico.

De forma análoga à colposcopia, a avaliação cito e histológica se faz pela comparação entre os aspectos definidos como "normais" e aqueles observados nas pacientes – nas superfícies mucosas e em suas células e tecidos.

A correlação dos achados clínicos e colposcópicos com as alterações histológicas relatadas no exame anatomopatológico é muito importante como ferramenta de controle de qualidade para o ginecologista que, sempre que necessário, deve insistir na investigação clínica caso haja suspeita ou risco de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) ou câncer (CA).

Há numerosas condições que acometem o TGI e que têm relevância clínica tanto pela sintomatologia específica quanto pelo diferencial com o câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. Ao longo de cada fase hormonal da vida das pacientes, há significativas variações da espessura e do trofismo do epitélio do trato genital – pré-menarca, menacme, gestação, pós-parto, menopausa, pós-menopausa, além de doenças e processos inflamatórios que podem causar dificuldades de interpretação e diagnóstico diferencial justamente com as lesões escamosas de maior risco de evolução maligna, as HSIL.

O ginecologista e o colposcopista sempre devem estar cientes da importância de biopsiar ou colher a amostra citológica das áreas mais alteradas e mais representativas das lesões, bem como manter ativamente um contato próximo com o patologista, a fim de aumentar a sensibilidade e a qualidade diagnóstica.

A definição da melhor área a ser biopsiada depende das hipóteses diagnósticas, baseadas no quadro clínico e nos exames físico e colposcópico. Deve-se evitar amostrar apenas áreas de necrose, em razão do

possível apagamento das estruturas teciduais e celulares próprias do processo necrótico e que impossibilitam a conclusão diagnóstica.

O tamanho dos fragmentos das biópsias é outro fator importante a ser lembrado, pois todas as camadas da espessura epitelial e o córion subjacente devem estar representados para uma melhor avaliação histológica.

O meio de fixação ideal para a avaliação histológica é o formol a 10%, preferencialmente tamponado que, além de preservar adequadamente os tecidos, permite a realização do exame imuno-histoquímico para a p16 e outros marcadores eventualmente necessários, bem como a hibridação *in situ* e a genotipagem para a pesquisa de HPV (DNA viral – tipos de alto ou baixo risco).

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA BÁSICA EM PTGI

Tipos de epitélio presentes: escamoso, cilíndrico, outros; presença de junção escamocolunar ou metaplasia escamosa; adenose; sempre correlacionando com o local biopsiado (pele *versus* mucosa; colo *versus* vagina *versus* vulva *versus* períneo *versus* canal anal, etc.). É importante sempre informar ao patologista o local biopsiado, o achado colposcópico ou a imagem e a hipótese diagnóstica.

Espessura do epitélio escamoso: variação entre 5 e 10 camadas de células na mucosa normal (colo).

Maturação do epitélio escamoso: células mais basais são as mais primitivas, pequenas, imaturas, com maior relação núcleo-citoplasmática, citoplasma menor; apresentam aumento progressivo do citoplasma nas camadas mais superficiais do epitélio, com maior quantidade de queratina, diminuição do tamanho do núcleo (cariopicnose), até transformarem-se em escamas anucleadas que se destacam lenta e continuamente para a luz da vagina.

Presença, localização e forma de mitoses: típicas ou "normais" *versus* atípicas.

Perda da maturação com proliferação das células imaturas basais que podem chegar até as camadas mais altas do epitélio: terço basal (LSIL); acima do terço basal (HSIL), mas não até a superfície; com-

prometimento de toda a espessura epitelial (HSIL/carcinoma *in situ* – CIS), ainda sem invasão da membrana basal epitelial; invasão focal da membrana basal (carcinoma escamoso superficialmente invasivo); invasão franca do córion (carcinoma espinocelular – CEC).

Câncer do colo do útero: tipo e grau histológico; profundidade de invasão, invasão vascular, perineural.

Colorações específicas ou histoquímicas: auxiliam na identificação de alguns agentes infecciosos, produção de muco pelas células epiteliais, ou estruturas como a membrana basal epitelial (nos casos de suspeita de invasão, p. ex.). Podem ser realizadas em cortes do material da biópsia fixado em formol emblocado na parafina. Exemplos: Grocott (fungos), PAS (fungos, muco, membrana basal), Ziehl-Neelsen (BAAR), Warthin-Starry (treponemas).

Diagnóstico de infecção pelo HPV: coilocitose, binucleação.

Coilocitose: hipercromasia e aumento de volume do núcleo, irregularidade no contorno nuclear, halo claro perinuclear bem demarcado.

Diagnóstico diferencial da coilocitose: alterações inflamatórias, reepitelização (infecções, uso de espermaticidas, géis lubrificantes) podem levar à formação de halos perinucleares tênues, porém não tão bem demarcados como nos coilócitos típicos; os núcleos têm aspecto reativo e nucléolos mais evidentes (relacionados à maior produção proteica). Algumas vezes, é muito difícil afirmar ou afastar a presença de ação viral apenas com base nos achados morfológicos e, nessas situações, os exames biomoleculares podem auxiliar na definição diagnóstica.

Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) diferenciada: diagnóstico difícil; pode ser subestimado na avaliação histológica, pois as atipias celulares podem ser discretas, junto das camadas mais profundas e basais. Associação com líquen escleroso e maior risco de evolução para CEC invasivo; é necessária exérese ou ablação completa e rigoroso acompanhamento clínico.

NIV clássica: relacionada ao HPV; mesmos critérios histológicos usados para classificar as lesões cervicais.

Herpes vírus, molusco contagioso: inclusões nucleares e alterações citopáticas características.

Lesões melanocíticas: em casos de lesões pigmentadas genitais, sempre lembrar da possibilidade de melanoma. É necessário fazer a exérese adequada para avaliar a profundidade de invasão, critério fundamental para a determinação prognóstica e da conduta oncológica.

NOVA TERMINOLOGIA PARA AS LESÕES ESCAMOSAS HPV-INDUZIDAS DO TRATO ANOGENITAL (LAST – *LOWER ANOGENITAL SQUAMOUS TERMINOLOGY*)

Em 2012, foi lançada pelo College of American Pathologists e American Society for Colposcopy and Cervical Pathology uma nova terminologia para a avaliação histológica das lesões e neoplasias HPV-induzidas no trato anogenital feminino e masculino (LAST – *lower anogenital squamous terminology*), de modo a uniformizar a nomenclatura usada nas biópsias com a já estabelecida para a avaliação citológica (Bethesda).

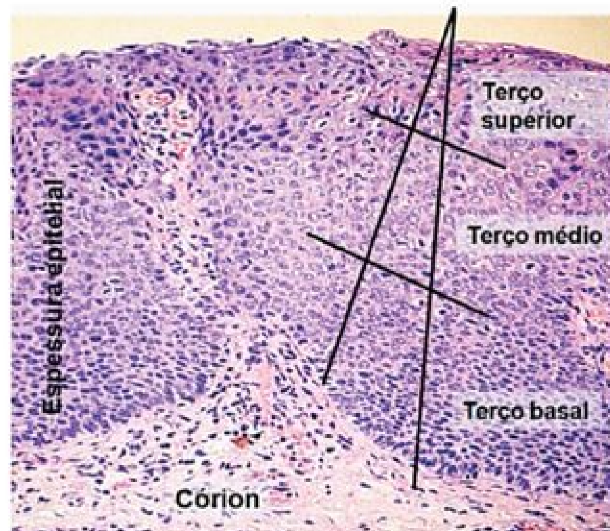


FIGURA 1 Divisão histológica.

Essa nova nomenclatura orienta a divisão histológica das lesões escamosas em duas categorias – baixo e alto grau, com subclassificação em graus 2 ou 3 (-NIC2, -NIC3, -NIV2, -NIV3, -NIP2, -NIP3 etc.), de acordo com o sítio primário acometido.

O uso da terminologia unificada tem diversas vantagens:

- Permite a comunicação de dados relevantes dos exames laboratoriais aos clínicos, oncologistas, cirurgiões e pesquisadores.
- Confere maior reprodutibilidade de resultados entre diferentes laboratórios, com melhora da qualidade diagnóstica, baseada em critérios bem estabelecidos pelos maiores especialistas mundiais.
- Reflete a compreensão mais atualizada dos processos patológicos envolvidos nas doenças.

A nova terminologia para lesões e neoplasias associadas à infecção pelo HPV aplica-se a:

- Colo.
- Vagina.
- Vulva.
- Canal anal.
- Região perianal.
- Pênis.
- Escroto.

MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS DE TRANSFORMAÇÃO CELULAR (P16 E Ki67)

O uso de marcadores imuno-histoquímicos (p16) é indicado para aumentar a acurácia e reprodutibilidade diagnósticas e é recomendado especialmente para o diagnóstico diferencial das alterações que mimetizam HSIL (–IN2 ou –IN3), tais como:

- Atrofia.
- Alterações epiteliais reparativas ou regenerativas.

- Cortes tangenciais.
- Dúvida diagnóstica entre –IN2 e –IN1/HPV.

A marcação forte e difusa de p16 nas células epiteliais suporta o diagnóstico de transformação celular em lesões pré-malignas (HSIL).

Nos casos com morfologia de baixo grau ou alto grau indubitáveis (NIC1 ou NIC3, etc.), é desnecessário fazer a pesquisa de expressão de p16.

Em casos interpretados como < -IN1 mas com alto risco de HSIL (citologia prévia de HSIL, ASC-H, ASC-US/HPV+16 ou atipia de células glandulares de significado indeterminado), a marcação positiva de p16 em células de áreas suspeitas, desde que tenham critérios morfológicos suficientes (atipia, relação N/C aumentada etc.), devem ser classificadas como HSIL.

A p16 é uma proteína que atua na supressão de tumores, codificada pelo gene supressor de tumores CDKN2A, p16Ink4A (*cyclin-dependent kinase inhibitor* 2A, p16Ink4A), com papel importante no controle do ciclo celular, por meio do favorecimento da ligação do fator de transcrição E2F à pRb. Nas infecções transitórias por HPV, não ocorre desligamento de E2F da pRb, e as células infectadas não são transformadas, mantendo-se sua taxa basal de proliferação. Quando a oncoproteína E7 é produzida pelo vírus, liga-se definitivamente à pRb, deslocando o E2F, e a célula epitelial começa a proliferar. São acionados mecanismos de controle do ciclo celular, com aumento progressivo da produção de p16, que acaba se acumulando no citoplasma das células epiteliais transformadas. É esse acúmulo anormal que conseguimos detectar por meio das reações imuno-histoquímicas e que acaba por salientar as áreas de maior risco neoplásico nas mucosas.

O Ki-67 é uma proteína associada à fase de mitose do ciclo celular, e o aumento de sua expressão acompanha os níveis proliferativos, porém seu uso exclusivo não permite o diferencial entre proliferações reativas e neoplásicas; esse marcador geralmente é feito em painéis de imuno-histoquímica em associação com a p16.

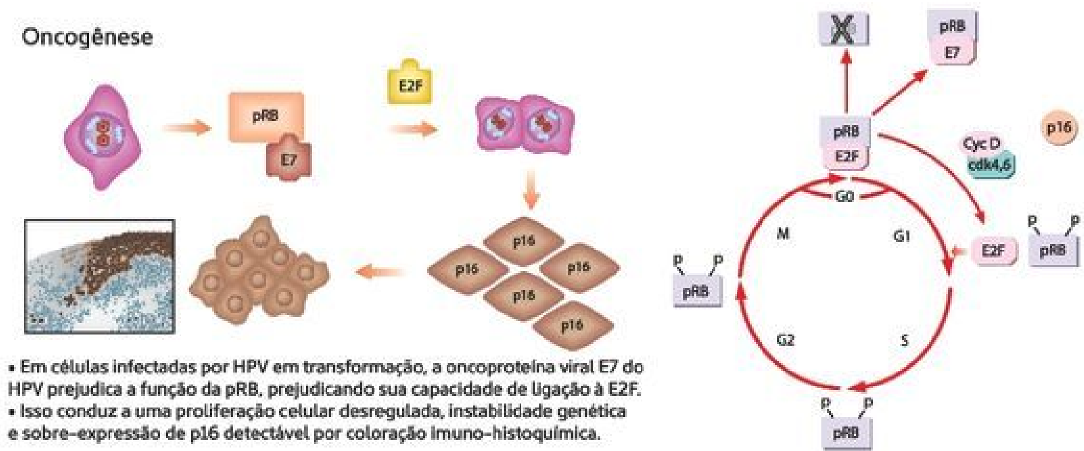


FIGURA 2 Marcadores imuno-histoquímicos de transformação celular.

TABELA 1 Achados colposcópico e histológico

Achado colposcópico	Achado histológico mais frequente	Significado	Imagem
Mucosa normal	Epitélio escamoso com espessura e maturação preservadas	Podem variar de acordo com a localização – colo, vagina, vulva	
Epitélio acetobranco	Acantose	Espessamento do epitélio escamoso decorrente da proliferação (hiperplasia) de células escamosas	
Leucoplasia ou ceratose	Hiperqueratose	Presença de quaratinização (ou aumento dela) nas camadas mais superficiais do epitélio	

(continua)

Achado colposcópico	Achado histológico mais frequente	Significado	Imagem
Epitélio micro-papilar	Papilomatose	Projeções digitiformes do epitélio em direção à superfície da mucosa	
Mosaico	Acantose ou metaplasia escamosa do epitélio colunar em áreas delimitadas	Focos delimitados de hiperplasia epitelial de natureza reativa ou regenerativa (mosaico fino*) ou neoplásica (mosaico grosseiro*) (*em geral)	
Pontilhado e vasos atípicos	Superficialização e projeção do córion e vasos capilares	Processos inflamatórios ou proliferativos induzem a angiogênese (mais evidente nas neoplasias malignas)	
Áreas iodo-negativas	Células epiteliais imaturas de natureza regenerativa ou neoplásica, associadas ou não a processo inflamatório	As células epiteliais proliferadas e imaturas ainda não têm glicogênio citoplasmático em quantidades significativas	

(continua)

Achado colposcópico	Achado histológico mais frequente	Significado	Imagem
Áreas aceto-brancas	Células epiteliais proliferadas de natureza regenerativa ou neoplásica	Maior número de células proliferadas e imaturas, com maior quantidade e densidade de proteínas citoplasmáticas	
Condiloma	Acantose, papilomatose, hiperqueratose, paraqueratose e coilocitose variáveis	Lesão epitelial verrucosa induzida pelos HPV genitais	
Pólipos fibroepiteliais	Acantose variável ou ausente, eixo fibroconjuntivo, sem coilocitose	Lesão fibroepitelial não associada à infecção pelo HPV	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. 3ª edição. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/nomenclatura_laudo_cervical.pdf. Acesso em 19/7/14.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. J Low Genit Tract Dis. 2012;16:205-42.
3. CAP/ASCCP. CAP/ASSCP Lower anogenital squamous terminology for HPV-associated lesions. Summary of Consensus Recommendations. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/membership/transformation/new/asccp_sum_last_recom.pdf. Acesso em 19/7/14.

28 MARCADORES TUMORAIS BIOQUÍMICOS NAS AFECÇÕES FEMININAS

Nairo Massakazu Sumita
Gustavo Arantes Rosa Maciel

INTRODUÇÃO

Define-se marcador tumoral bioquímico qualquer substância presente no tecido, no sangue ou em outros fluidos biológicos, produzida pelo tumor ou pelo tecido normal, em resposta à presença do tumor.

Idealmente, o marcador tumoral deveria ser específico para um determinado tipo de neoplasia e suficientemente sensível para detectar a presença de poucas células neoplásicas, permitindo o diagnóstico precoce. Esse marcador deveria ser produzido apenas pelas células neoplásicas e ser facilmente detectado no sangue ou outros fluidos biológicos. No entanto, a quase totalidade dos marcadores tumorais disponíveis não preenchem essas características, o que impede seu uso para o diagnóstico primário do processo neoplásico.

As principais utilidades dos marcadores tumorais são:

- Detecção precoce de recidivas e metástases.
- Avaliação da resposta terapêutica.
- Avaliação do sucesso do tratamento.
- Estadiamento.
- Prognóstico.
- Estimativa do volume do tumor.

Alguns marcadores são substâncias normalmente presentes em tecidos embrionários e quase ausentes no indivíduo adulto. São denominados antígenos oncofetais. Em pacientes com alguns tipos de câncer, essas proteínas passam a ser novamente sintetizadas, evidenciando a

ativação de alguns genes. Os marcadores oncofetais mais utilizados são o antígeno carcinoembriônico e a alfa-fetoproteína.

Já os antígenos que se encontram em grande quantidade na superfície da célula neoplásica apresentam, em geral, maior sensibilidade e especificidade do que os marcadores oncofetais, dada sua elevada quantidade de carboidratos e alto peso molecular.

A seguir, são descritos alguns dos principais marcadores tumorais aplicáveis às áreas da ginecologia e obstetrícia.

CA-125

Produzido por tecidos derivados do epitélio celômico, o CA-125 está associado às neoplasias epiteliais, sobretudo ao câncer do ovário. A maior utilização do antígeno ocorre na avaliação da resposta ao tratamento desse tumor. Contudo, sua determinação pré-operatória pode ser útil para predizer a natureza das massas pélvicas. Por outro lado, o marcador não deve ser utilizado como triagem para a detecção da neoplasia de ovário, uma vez que seus níveis se elevam em apenas 50% das portadoras da doença. Nas pacientes já tratadas, um dado importante é que o aumento nos níveis de CA-125 pode ser detectado de 2 a 12 meses antes de qualquer evidência clínica de recorrência. Vale ponderar que níveis elevados do marcador também são observados em casos de endometriose, razão pela qual o exame serve como auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento da condição. Elevações inespecíficas podem estar relacionadas a outras doenças, benignas ou não, com envolvimento de serosas, como outros tumores da cavidade abdominal, doenças inflamatórias ou infecciosas envolvendo pleura ou peritônio, cirrose, cistos de ovário, endometriose, hepatite e pancreatite.

Valor de referência: até 35 U/mL.

Dica/comentários

Valores elevados (> 300 U/mL) estão mais comumente associados a quadros de câncer de ovário, quando houver suspeita desse tipo de neoplasia.

Eventualmente, na endometriose podem ocorrer valores de CA-125 elevados (nível de 300 U/mL).

Muitas vezes, pacientes com processo neoplásico abdominal (pâncreas, intestino, estômago) com acometimento do peritônio ou com ascite podem apresentar valores muito elevados de CA-125 também, além da elevação dos outros marcadores.

HE4

O HE4 ou *human epididymis protein* 4 é uma glicoproteína expressa em tumores ovarianos de linhagem epitelial (exceto mucinoso), não sendo produzido pelo epitélio ovariano normal. O marcador está presente em até 100% dos adenocarcinomas endometrioides, em 93% dos adenocarcinomas serosos e em 50% dos carcinomas de células claras, embora não seja encontrado em casos de tumores mucinosos. De modo semelhante ao que ocorre com o CA-125, o HE4 aparece aumentado em mais de 80% das pacientes com câncer de ovário.

A dosagem do HE4 pode também ser utilizada na avaliação do risco para tumores ovarianos em mulheres portadoras de massa anexial previamente à intervenção cirúrgica. Nessa condição, a análise conjunta com a dosagem do CA-125 é recomendada. O índice ROMA ou *risk for ovarian malignancy algorithm*, é uma ferramenta que auxilia na estratificação de risco de câncer de ovário em grupos de baixo e alto risco para câncer de ovário, conforme descrito a seguir.

- Índice ROMA na pré-menopausa:
  - Maior que 7,4%: alto risco de câncer epitelial de ovário.
  - Menor que 7,4%: baixo risco de câncer epitelial de ovário.
- Índice ROMA na pós-menopausa:
  - Maior que 25,3%: alto risco de câncer epitelial de ovário.
  - Menor que 25,3%: baixo risco de câncer epitelial de ovário.

As dosagens de HE4 e CA-125 são também úteis no acompanhamento de pacientes com diagnóstico prévio de tumor epitelial do ová-

rio e podem ser utilizadas como um indicador de recidiva. Valores elevados de HE4 podem ocorrer em neoplasias não ovarianas, como por exemplo nos tumores de pulmão, pâncreas, mama e também em doenças benignas, como na endometriose. Um valor de HE4 dentro do intervalo de referência não afasta a possibilidade de câncer, assim como resultados elevados não devem ser interpretados como presença de neoplasia maligna.

Valor de referência: até 150 pmol/L.

CA-15-3

Expresso por células do carcinoma da mama, o CA-15-3 é uma proteína de alto peso molecular, usada para o acompanhamento das pacientes em tratamento e para a detecção precoce de recorrência da doença, especialmente em casos de suspeita de metástases regionais ou distantes. O antígeno, no entanto, pode subir em afecções hepáticas e em tumores de outros órgãos, como de ovário, pulmões e pâncreas.

Valor de referência: até 28 U/mL.

CA-27.29

À semelhança do CA-15-3, a dosagem de CA-27.29 também não tem sensibilidade e especificidade suficientes para diagnosticar o câncer de mama, limitando-se ao seguimento de pacientes já diagnosticados. Sua maior vantagem é possibilitar, até com maior efetividade que o CA-15-3, a detecção precoce de recorrências.

Valor de referência: até 38 U/mL.

Alfafetoproteína

Produzida em grandes quantidades durante a vida fetal, a alfafetoproteína (AFP) torna-se indetectável logo após o nascimento. Durante o período gestacional, porém, pode subir diante de defeitos na corda espinhal ou outras anormalidades no feto. Fora desses casos, quando

os níveis do marcador se encontram aumentados na circulação, usualmente estão associados a neoplasias primárias do fígado e tumores de células não germinativas (ovários e testículos). Outras doenças neoplásicas do trato gastrointestinal causam elevação da AFP de forma ocasional, mas raramente acima de 1.000 ng/mL. Além disso, níveis aumentados da proteína podem ser detectados nas hepatites virais e na cirrose hepática. Uma das principais utilidades da AFP é a monitorização do tratamento do carcinoma de testículo, uma vez que sua detecção sugere a persistência da doença e sua concentração sérica propicia uma estimativa do tempo de crescimento do tumor. A utilização do marcador no diagnóstico de carcinoma hepatocelular tem sido feita em combinação com a ultrassonografia de abdome, sobretudo no rastreamento semestral de pacientes com cirrose hepática secundária à infecção crônica pelos vírus da hepatite B ou C, que apresentam risco aumentado de desenvolver esse câncer.

Valor de referência: até 7,0 μg/L.

Antígeno carcinoembriônico

Presente em células normais da mucosa, o antígeno carcinoembriônico (CEA) é uma glicoproteína oncofetal que tem expressão aumentada em adenocarcinomas, especialmente no câncer colorretal, apesar de se elevar também em neoplasias de pâncreas, de estômago, de mama, ovário, útero e de pulmão, assim como em condições benignas. Tanto é assim que menos de 25% dos indivíduos com doença restrita ao cólon apresentam níveis altos do marcador. Sua sensibilidade cresce conforme o tamanho do tumor, já que o CEA se mostra aumentado em 50% dos pacientes com comprometimento de linfonodos e em 75% dos que possuem metástases a distância. A quantificação desse antígeno, no entanto, não deve ser utilizada na triagem do câncer colorretal e sim apenas depois da realização do diagnóstico da neoplasia, especificamente na pesquisa de recidiva da doença. Nesse sentido, a American Society of Clinical Oncology preconiza a dosagem do marcador a cada 3 meses até o terceiro ano depois da ressecção do tumor, embora essa conduta

deva ser individualizada, pois, em alguns casos, pode haver necessidade de conhecer seus valores em intervalos menores e por um período mais prolongado. Vale ressaltar que os níveis de CEA voltam ao normal entre quatro e seis semanas após a remoção cirúrgica da lesão.

As doenças e condições não neoplásicas com potencial elevação do CEA são:

- Enfisema pulmonar.
- Úlcera péptica.
- Doença inflamatória intestinal.
- Pancreatites.
- Hipotiroidismo.
- Obstrução biliar.
- Cirrose hepática.
- Lesões benignas da mama.
- Elevada em fumantes e em 3% da população geral, porém sem causa conhecida.

Valores de referência

- Não fumantes: até 3,0 μg/L.
- Fumantes: até 5,0 μg/L.

CA-19-9

O CA 19-9 é um marcador específico de câncer de pâncreas e de tumores das vias biliares, com sensibilidade e especificidade de 80 a 90%, no primeiro caso, e de 60 a 70%, no segundo. Essa proteína também se eleva em neoplasias colorretais e estomacais, assim como em alterações benignas, a exemplo de cirrose hepática, colestases, colecistite, colangites e pancreatites, muito embora, em tais situações, o resultado geralmente não ultrapasse 1.000 U/mL. É importante ressaltar que, sendo uma substância de eliminação quase que exclusivamente

pela bile, qualquer processo obstrutivo dessa via pode causar elevação dos níveis séricos. O uso do CA-19-9 na triagem dos tumores não tem validade, em vista de seu baixo valor preditivo positivo, inferior a 1%. Entretanto, o valor preditivo positivo de níveis maiores que 1.000 U/mL chega a 97%, quando o teste se aplica a situações consistentes que podem cursar com neoplasias, por exemplo, icterícia associada a uma massa pancreática.

Valor de referência: até 37 U/mL.

Gonadotrofina coriônica fração beta (beta-hCG)

A gonadotrofina coriônica é um hormônio glicoproteico produzido pelas células do sinciciotrofoblasto da placenta, composto de subunidades alfa e beta. A subunidade alfa está presente em outros hormônios, enquanto a beta está presente exclusivamente no hCG. A secreção de hCG serve para estimular a produção de progesterona pelo corpo lúteo, na fase inicial da gravidez, sendo fundamental para o desenvolvimento do processo. O hCG estimula o desenvolvimento fetal das gônadas e a síntese de androgênios pelos testículos fetais. A principal utilidade desse marcador é no diagnóstico precoce da gravidez. O teste é positivo em praticamente 100% dos casos de gravidez ectópica. Queda abrupta no seu nível pode indicar má evolução da gestação.

Como marcador tumoral, é útil no diagnóstico e acompanhamento de tumores trofoblásticos, testiculares e outros produtores de gonadotrofina coriônica.

Valores de referência

- Na gravidez:
  - 1º trimestre: até 150.000 UI/L.
  - 2º trimestre: 3.500 a 20.000 UI/L.
  - 3º trimestre: 5.000 a 50.000 UI/L.
- Não grávidas: indetectável.

Dica/comentários

Valores anormalmente elevados de beta-hCG, em uma gestação inicial, podem estar relacionados a mola hidatiforme ou tumores trofoblásticos.

Valores discretamente elevados (2-15 UI/L) em mulheres com mais de 45 anos devem ser interpretados com cautela, uma vez que nessa faixa etária podem ocorrer alterações menstruais que podem confundir o diagnóstico. A dosagem de FSH pode auxiliar nos casos de transição menopausal.

Resultados negativos para testes de gravidez realizados muito precocemente (antes de haver atraso menstrual) também devem ser interpretados com cuidado, pois a produção do hCG pode ainda estar abaixo do limite de detecção do método.

Gonadotrofina coriônica fração beta livre (beta-hCG livre)

As dosagens concomitantes da proteína A plasmática associada à gestação (PAPP-A) e da fração livre do beta-hCG são úteis para avaliação do risco de alterações genéticas, por exemplo, na detecção da síndrome de Down no primeiro trimestre de gestação. É imprescindível a análise conjunta desses dois exames com a translucência nucal e demais dados da ultrassonografia morfológica do primeiro trimestre para a determinação do risco (Tabela 1).

TABELA 1 Valores de referência

Semanas de gestação	Mediana (ng/dL)	Amplitude -95% (ng/dL)
9 semanas	89,5	31,9- 188
10 semanas	52,1	23,1-145
11 semanas	45,2	15,3 - 117
12 semanas	38,0	14,5 - 115
13 semanas	33,4	13,2 - 92

Dica/comentário

O valor da dosagem isolada da fração livre do beta-hCG no auxílio do rastreamento de aneuploidias é muito limitado.

CA 72-4

Esse marcador tumoral é utilizado no controle de remissão e recidiva de carcinomas do trato gastrointestinal (gástrico, cólon, pâncreas e trato biliar). Pode estar elevado nas seguintes situações: 40% dos pacientes com câncer gastrointestinal, 36% das neoplasias pulmonares, 24% das pacientes com câncer de ovário, 6,7% das doenças gastrointestinais benignas e 3,5% das pessoas normais.

Valor de referência: Até 6,0 U/mL.

NMP 22 (proteína da matriz nuclear)

Trata-se de um marcador para câncer de bexiga. A NMP 22 é uma proteína envolvida no mecanismo de regulação do ciclo celular, sendo que o teste visa detectar proteínas do aparelho mitótico nuclear, na urina.

Valor de referência: ausente.

Cyfra 21.1

Esse marcador tem alta sensibilidade para carcinoma de células escamosas, sendo um fator de prognóstico reservado no carcinoma de células escamosas do pulmão. Encontra-se elevado também no carcinoma pulmonar de pequenas células, câncer de bexiga, de cérvice e de cabeça e pescoço. Podem ser observadas elevações em doenças não neoplásicas de pulmão, do trato gastrointestinal, ginecológicas, urológicas e de mama.

Valor de referência: até 3,3 ng/mL.

Enolase neurônio-específica (NSE)

A enolase neurônio-específica encontra-se elevada nos tumores de origem neuroendócrina, incluindo carcinoma pulmonar de pequenas células, neuroblastoma, feocromocitoma, carcinoide, carcinoma medular da tiroide, melanoma e tumores endócrinos pancreáticos. Apresenta boa correlação com o estágio da doença e permite estabelecer um prognóstico para a progressão da doença.

Valor de referência: até 10,8 ng/mL.

Tiroglobulina

Sintetizada especificamente pelo tecido tiroidiano normal, a tiroglobulina também é produzida pelos carcinomas diferenciados de tiroide (papilífero e folicular), razão pela qual serve como um marcador tumoral no acompanhamento pós-tiroidectomia.

Valor de referência: 1,1 a 130 ng/mL.

Calcitonina

A calcitonina é um polipeptídeo de 39 aminoácidos que se origina das células parafoliculares ou células C da tiroide e do tumor formado por estas, ou seja, o carcinoma medular. É útil no acompanhamento de pacientes submetidos a ressecção da glândula e a posterior tratamento.

Valores de referência

- Adultos do sexo masculino: até 12 pg/mL.
- Adultos do sexo feminino: até 5 pg/mL.

TABELA 2 Principais marcadores tumorais, indicações e valores de referência

Marcador	Principais indicações	Valor de referência
Alfafetoproteínas (AFP)	Hepatocarcinoma e câncer testicular	Até 7,0 µg/L
Antígeno carcinoembriônico (CEA)	Adenocarcinoma de pulmão e câncer colorretal	Não fumantes: até 3,0 µg/L Fumantes : até 5,0 µg/L
CA-125	Câncer de ovário e endometriose	Até 35 U/mL
CA-15-3	Câncer de mama	Até 28 U/mL
CA-19-9	Carcinomas do trato digestivo e câncer de pâncreas	Até 37 U/mL
CA-27.29	Câncer de mama	Até 38 U/mL
CA-72-4	Carcinomas do trato digestivo	Até 6,0 U/mL
Calcitonina	Carcinoma medular da tiroide	Adultos do sexo masculino: até 12 pg/mL Adultos do sexo feminino: até 5 pg/mL
Cyfra 21-1	Câncer de pulmão (não de células pequenas)	Até 3,3 ng/mL
Enolase neurônio específica (NSE)	Carcinoma de células pequenas do pulmão e tumores neuroendócrinos	Até 10,8 ng/mL
Gonadotrofina coriônica fração beta (beta-hCG)	Diagnóstico de gravidez. Tumores trofoblásticos, tumores testiculares, mola hidatiforme	Na gravidez: 1º trimestre: até 150.000 UI/L 2º trimestre: 3.500 a 20.000 UI/L 3º trimestre: 5.000 a 50.000 UI/L Não grávidas: indetectável
Gonadotrofina coriônica fração beta livre (beta-hCG livre)	Avaliação de risco de doenças genéticas	A avaliação de risco é determinada através das análises conjuntas do PAPP-A e do exame de translucência nucal e demais dados da ultrassonografia morfológica

(continua)

TABELA 2 Principais marcadores tumorais, indicações e valores de referência *(continuação)*

Marcador	Principais indicações	Valor de referência
HE4	Tumores ovarianos de linhagem epitelial (exceto mucinoso)	Até 150 pmol/L
NMP-22	Câncer de bexiga	Ausente
Tiroglobulina	Câncer diferenciado da tiroide	1,1 a 130 ng/mL

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andriolo A. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. Unifesp/Escola Paulista de Medicina. 2.ed. Barueri: Manole; 2008.
2. Wu JT (ed.). Circulating tumor markers of the new millenium: target therapy, early detection, and prognosis. Washington: AACC; 2002.
3. Diamantis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DH, Schartz MK (eds.). Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. Washington: AACC; 2002.
4. Maciel GAR. Dosagem de HE4 abre novas perspectivas no diagnóstico do câncer de ovário. Fleury Medicina e Saúde. 2013;1:12. Disponível em: http://www.fleury.com.br/noticias/Documents/revista-medica-fleury.pdf. Acesso em 15 jun 2014.
5. Sokoll LJ, Rai AJ, Chan DW. Tumor markers. In: Burtins CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 5.ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2012. p.617-67.
6. Sturgeron C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clin Chem. 2002; 48(8):1151-9.

SEÇÃO 4

ASPECTOS GERAIS DA SAÚDE FEMININA

29 AVALIAÇÃO PRÉ-CONCEPCIONAL

Luciana Carla Longo e Pereira
Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

Considera-se avaliação pré-concepcional a consulta que idealmente o casal faz antes de engravidar para detectar fatores de risco ou doenças que possam alterar a evolução normal de uma gestação. Sendo assim, um bom planejamento familiar deve incluir esse tipo de avaliação.

EPIDEMIOLOGIA

Calcula-se que pelo menos metade das gestações não são planejadas, apesar de poderem ser desejadas. De toda forma, o planejamento familiar reduz a morbimortalidade materna e infantil.

DIAGNÓSTICO

Deve incluir anamnese detalhada (com história familiar), exame físico com exame ginecológico e exames laboratoriais.

Anamnese

Deve ser feita com o casal. Obtêm-se dados para identificação de potenciais complicações obstétricas. Casais com antecedentes de doença genética pessoal ou familiar devem ser encaminhados a aconselhamento com geneticista.

Exame físico

Também realizado com o casal. Checa-se a saúde geral e ginecológica/urológica.

Exames laboratoriais

- Hemograma: rastrear anemias e hemoglobinopatias.
- Tipagem sanguínea: rastrear incompatibilidade sanguínea, avaliar riscos de isoimunização Rh.
- Glicemia de jejum: principalmente para pacientes com risco alto para diabetes (obesidade ou familiar de 1º grau com diabetes, idade materna de 35 anos ou mais, história de diabetes gestacional anterior, óbito fetal anterior sem causa explicada).
- Sorologia para infecções: várias infecções implicam elevada morbiletalidade perinatal e as gestações podem ser planejadas.
  - HIV: para saber o diagnóstico, aplicar antirretrovirais, monitorizar a carga viral.
  - Rubéola: para saber se houve contato prévio e vacinar mulheres suscetíveis.
  - Toxoplasmose: para saber a imunidade e fazer a ideal orientação higienodietética das mulheres suscetíveis.
  - Hepatite B: para saber a imunidade e planejar o manejo durante a gestação em caso de mulher infectada.
  - Hepatite C (para casais de risco): mesmo intuito da hepatite B.
  - Sorologia para citomegalovírus (especialmente direcionada para mulheres que trabalham com crianças ou em unidades de diálise).
  - Sorologias para doenças sexualmente transmissíveis (para todos): sífilis, gonorreia, clamídia.
  - Investigação genética: para casais selecionados, de acordo com história familiar.
  - Colpocitologia oncológica: realizada como rotina anual.

– Ultrassonografia pélvica: indicada para se checar a normalidade dos órgãos pélvicos, sobretudo em caso de este exame nunca ter sido realizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho MHB. Avaliação pré-concepcional. In: Zugaib M. Obstetrícia, 2ª ed. Barueri: Manole; 2011.
2. Ministério da Saúde. Avaliação pré-concepcional. In: Manual técnico: pré-natal e puerpério, Brasília; 2005.

30 ABORTAMENTO

Luciana Carla Longo e Pereira
Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Segundo a Organização Mundial da Saúde, abortamento é a interrupção da gestação antes de 20 semanas com o feto pesando menos de 500 gramas.

EPIDEMIOLOGIA

Pode ser espontâneo ou induzido (provocado). O tipo espontâneo é a complicação mais frequente da gravidez e 80% destes ocorrem no primeiro trimestre. Cerca de 10 a 20% das gestações clínicas e 50 a 60% das gestações químicas terminam em abortamento.

Causas mais prevalentes

Fetais

- Alterações cromossômicas: cerca de 50 a 60% dos abortamentos têm esta causa, chegando a causar cerca de 70% dos abortamentos espontâneos de primeiro trimestre. Dos abortamentos espontâneos, a trissomia autossômica é a alteração mais frequente.

Maternas

- Deficiências hormonais (fase lútea insuficiente).
- Outras endocrinopatias.
- Infecções.

- Causas uterinas (sinéquias intrauterinas, miomas, malformações uterinas, incompetência cervical).
- Fatores imunológicos (autoimunes, aloimunes, trombofilias).
- Uso de drogas e agentes nocivos (tabagismo, álcool, cafeína).

DIAGNÓSTICO

Pode ser feito a partir de suspeita clínica (na presença de sinais e/ou sintomas do tipo dor em baixo ventre, sangramento vaginal) ou por achados em ultrassonografia de rotina. Sempre se indica confirmação ultrassonográfica, com exame preferencialmente realizado por via vaginal.

DICA/COMENTÁRIOS

Lembrar que sangramento genital no primeiro trimestre é sinal que pode estar relacionado ao abortamento, mas também à gestação ectópica, que sempre deve ser lembrada como diagnóstico diferencial. Nesses casos, indica-se a realização de ultrassonografia, preferencialmente por via transvaginal, além de outros exames de acordo com o achado ecográfico (beta-hCG sérica, progesterona).

Ameaça de abortamento

- Ocorre em 15 a 20% das mulheres com diagnóstico clínico de gestação.
- Quadro clínico: sangramento vaginal em pequena quantidade, com ou sem dor pélvica (de pouca intensidade), útero de tamanho compatível com o atraso menstrual, orifício interno do colo uterino fechado.
- Achados ultrassonográficos: saco gestacional regular ou embrião com atividade cardíaca ou presença de hematoma subcoriônico associado aos aspectos já descritos.

Abortamento inevitável

- Quadro clínico: sangramento vaginal moderado ou intenso, dor abdominal em cólica intensa, orifício interno do colo uterino aberto.
- Achados ultrassonográficos: descolamento ovular com saco gestacional irregular e em posição baixa.

Abortamento completo

- Quadro clínico: história de sangramento vaginal, orifício interno do colo uterino fechado ou prestes a fechar.
- Achados ultrassonográficos: eco endometrial linear e espessura endometrial de até 15 mm.

Abortamento incompleto

- Quadro clínico: sangramento vaginal intenso ou intermitente, dor em cólica intensa, orifício interno do colo uterino aberto com saída de restos ovulares.
- Achados ultrassonográficos: eco endometrial irregular ou ecos agrupados na cavidade uterina ou espessura endometrial superior a 15 mm.

Aborto retido

- Quadro clínico: sangramento vaginal variável ou ausente, parada de sintomas da gestação, útero menor do que o atraso menstrual, orifício interno do colo uterino fechado.
- Achados ultrassonográficos: comprimento cabeça-nádegas do embrião de pelo menos 7 mm sem atividade cardíaca (exame por via vaginal).

Gestação anembrionada

- Quadro clínico: sangramento vaginal variável ou ausente, orifício interno do colo uterino fechado.
- Achados ultrassonográficos: ausência de embrião em saco gestacional de diâmetro interno médio de 25 mm ou mais (exame por via vaginal).

Abortamento infectado

- Quadro clínico: variável de acordo com o comprometimento da paciente (febre, taquicardia, anemia, abdome doloroso, saída de material purulento e fétido do colo uterino aberto).
- Achados ultrassonográficos: retenção dos elementos concepcionais ou endométrio espesso e irregular.

DICA/COMENTÁRIOS

O diagnóstico de certeza de todas as formas clínicas de abortamento nem sempre ocorrerá com a realização de uma única ultrassonografia. Indica-se a repetição do exame em caso de dúvida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines of obstetrician-gynecologists. n. 67, October 2005. Medical management of abortion. Obstet Gynecol. 2005;106(4):871-2.
2. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. N Engl J Med. 2013;369:1443-51.
3. Pereira PP. Abortamento. In: Zugaib M. Obstetrícia, 2.ed. Barueri: Manole; 2011.

31

PRÉ-NATAL

Luciana Carla Longo e Pereira
Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES GERAIS

O diagnóstico pré-natal basicamente se divide nos exames laboratoriais e nos ultrassonográficos.

Realizam-se exames laboratoriais pré-natais para se identificar condições de risco materno-fetal. Para tanto, buscam-se alterações preexistentes e as que possam surgir durante o acompanhamento pré-natal.

Os exames ultrassonográficos têm como objetivos:

- Datação da gravidez.
- Diagnóstico precoce de eventual gestação múltipla e determinação de sua corionicidade.
- Avaliação da placenta.
- Avaliação do crescimento fetal, com diagnóstico e acompanhamento dos casos de restrição.
- Avaliação da morfologia fetal e identificação de malformações.
- Aumento do vínculo familiar.

EXAMES LABORATORIAIS

Primeiro passo

Exames solicitados na primeira consulta (o mais precoce possível):

- Tipagem sanguínea, fator Rh, pesquisa de anticorpos irregulares (PAI – antigo Coombs indireto).
- Hemograma completo.

- Glicemia de jejum.
- Sorologia para sífilis, rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, hepatites B e C, HIV.
- Colpocitologia oncológica.
- Urina tipo I.
- Protoparasitológico de fezes.
- Exames da tiroide: TSH, T4 livre.

Segundo passo

Exames solicitados ao fim do primeiro trimestre:

- Urocultura (a ser realizada entre 12 e 16 semanas).

Terceiro passo

Exames mensais:

- Para pacientes com sangue Rh negativo: pesquisa de anticorpos irregulares.
- Para pacientes suscetíveis à toxoplasmose (IgG e IgM negativas): repetir sorologia.

Quarto passo

Exames trimestrais:

- Para pacientes suscetíveis à citomegalovirose (IgG e IgM negativas): repetir sorologia.

Quinto passo

Exames no terceiro trimestre:

- Para todas as pacientes:
  - 28 a 32 semanas: repetir sorologia para sífilis e HIV e também hemograma.
  - 35 a 37 semanas: pesquisa de estreptococo do grupo B em introito vaginal e anal (*swab*).
- Para gestantes com fatores de risco para hepatite: repetir sorologias para B e C.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS LABORATORIAIS

Tipagem sanguínea

Representa o rastreamento da isoimunização anti-D na gravidez. Em caso de gestante Rh negativo, é preciso tipar o sangue do parceiro, pois a isoimunização pode ocorrer se o parceiro for Rh positivo (portanto, se Rh negativo, o risco não existe). No caso de parceiro Rh positivo, a PAI da gestante deve ser solicitada e, se for negativa, deve ser repetida mensalmente, com o objetivo de se identificar sensibilização durante o período pré-natal. Se positiva, segue-se protocolo específico de isoimunização Rh.

Hemograma completo

Avalia os elementos sanguíneos das séries vermelha e branca, contagem de plaquetas, reticulócitos e índices hematológicos. Na série vermelha, a hemoglobina inferior a 11 mg% caracteriza anemia, que precisa ser investigada e tratada conforme protocolo próprio. Na série branca, a contagem de leucócitos deve sempre ser interpretada junto à avaliação clínica, com repetição e comparação de exames em caso de valores alterados (leucocitose, leucopenia). Quanto às plaquetas, sua contagem possibilita avaliar distúrbios de coagulação, que podem ainda não ter manifestação clínica.

Glicemia

A glicemia de jejum deve ser solicitada a todas as gestantes na primeira consulta do pré-natal, com o objetivo de se rastrear diabetes. Essa glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL ou glicemia sem jejum superior a 200 mg/dL caracterizam diabetes prévio e sem diagnóstico. Valores da glicemia de jejum entre 92 mg/dL e 125 mg/dL caracterizam diabetes gestacional. Valores de glicemia de jejum inferiores a 92 mg/dL são considerados normais e indicam acompanhamento com a aplicação do exame universal de rastreamento de diabetes gestacional entre 24 e 28 semanas, por meio de teste de tolerância oral à glicose (TTOG) de 75 g.

Os critérios para o diagnóstico de *diabetes mellitus* gestacional (DMG) baseados no teste de 75 g de glicose oral seguem as recomendações de duas entidades: American Diabetes Association (ADA) e The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG).

TABELA 1 Critérios para o diagnóstico de *diabetes mellitus* gestacional

Tempo de coleta	IADPSG/ADA*
Jejum	maior ou igual 92 mg/dL
Aos 60 minutos	maior ou igual 180 mg/dL
Aos 120 minutos	maior ou igual 153 mg/dL

* O diagnóstico de DMG é confirmado com apenas uma dosagem de glicemia alterada.

O TTOG deve ser repetido em idades gestacionais superiores em caso de sinais clínicos de dúvida, como uso de corticoide, poli-hidrâmnio, peso fetal estimado acima do percentil 90 da idade gestacional.

SOROLOGIAS

Sífilis

É necessária porque a maioria das gestantes infectadas não apresenta quadro clínico da doença. Deve ser realizado teste treponêmico

(sensibilidade e especificidade altas). Caso positivo, deve-se executar também teste não treponêmico, como o VDRL ou o RPR, para certeza de infecção recente, uma vez que o teste treponêmico em geral permanece positivo por toda a vida depois do contato com o agente. Titulação superior a um quarto sugere infecção recente. O VDRL torna-se positivo a partir da segunda semana do aparecimento de lesão primária e se torna mais elevado na fase secundária. O VDRL pode ser falso-positivo em caso de doenças autoimunes ou infecciosas (reação cruzada).

Rubéola

Rastreia-se a rubéola pelo método Elisa para avaliar presença de IgM e IgG. Resultado positivo indica a necessidade de protocolo específico de infecções, inicialmente buscando saber a idade gestacional da infecção, uma vez que a transmissão vertical varia de acordo com essa idade (maior no primeiro trimestre). Sorologia negativa caracteriza a gestante suscetível, com indicação de repetição da sorologia se contato suspeito.

Toxoplasmose

Rastreada pelo método Elisa para IgM e IgG. No caso de Elisa positivo para IgM, faz-se automaticamente o exame de imunofluorescência indireta: resultado positivo é caracterizado por IgM superior a 6 mU/mL. Em caso de Elisa negativo para IgM e IgG, a gestante é considerada suscetível e a sorologia é repetida mensalmente.

Citomegalovirose

Seu diagnóstico baseia-se na pesquisa de anticorpos específicos (IgM e IgG). É possível datar o começo da infecção pelo exame de avidez da IgG. De maneira geral, a IgG demonstra baixa avidez (< 30%) nas primeiras 8 a 12 semanas da infecção primária. Na infecção antiga, espera-se avidez elevada.

Hepatites

Hepatite B: seu diagnóstico baseia-se na detecção de anticorpos específicos (anti-HBe, anti-HBc, anti-HBs) e de antígenos (AgHBs, HBeAg) e rastreiam-se universalmente as gestantes para reduzir a hepatite crônica nos filhos de mães positivas (AgHBs positivo). Em caso negativo, a sorologia somente é repetida em caso de suspeita de contato.

- Antígeno AgHBs: é o primeiro a aparecer na infecção e costuma decrescer e se tornar negativo em até 24 semanas. Sua presença por mais de 24 semanas indica hepatite crônica.
- Anticorpo anti-HBs: indica resposta imunológica (presente nas vacinadas).
- Antígeno HBeAg: indica replicação viral (alta infectividade). Se positivo na hepatite crônica, indica presença de replicação viral.
- Anticorpo anti-HBe: pode positivar antes do anti-HBs e indica final da fase de replicação e de resposta imune parcial.
- Antígeno HBc: não é mensurável no sangue.
- Anti-HBc IgG: anticorpo que aumenta precocemente, estando presente nas fases aguda e crônica, representando contato prévio.
- Anti-HBc IgM: anticorpo marcado de infecção recente, sendo positivo até 32 semanas após a infecção.

Hepatite C: seu diagnóstico se baseia na detecção do anticorpo total anti-HCV ou de dois testes por Elisa. Se o resultado for positivo, mas não houver epidemiologia positiva que explique a infecção, deve ser feito teste confirmatório por Imunoblot (RIBA 3,0) por pesquisa do vírus por PCR (técnica molecular). Em caso negativo, a sorologia somente é repetida em caso de suspeita de contato.

HIV (vírus da imunodeficiência humana): realiza-se rastreamento por Elisa em duas amostras de sangue. Em caso positivo, executa-se a confirmação por meio do Western Blot em outra amostra sanguínea. As gestantes negativas têm a sorologia repetida no terceiro trimestre, mesmo sem suspeita de contato, por segurança.

Colpocitologia oncológica: faz parte da rotina da primeira consulta pré-natal. Na coleta, o obstetra também examina a vulva, o canal vaginal e o colo uterino. Em caso de lesões clínicas ou alterações citológicas, indicam-se a colposcopia e a vulvoscopia, com biópsia se necessário.

Urina tipo I: rastreamento de infecção urinária e de bacteriúria assintomática.

Exame protoparasitológico de fezes: faz diagnóstico de protozoários e de parasitas, para tratamento adequado.

Exames da tiroide: a American Association of Clinical Endocrinologists e a American Gynecological & Obstetrical Society preconizam dosagem de TSH e de T4 livre nas gestantes com sinais e/ou sintomas de distúrbios da tiroide, com antecedente pessoal de doença autoimune ou de *diabetes mellitus* ou, ainda, com antecedente familiar de doença tiroidiana. Todavia, indica-se o rastreamento em todas as gestantes, pois até um terço dos casos de hipotiroidismo não têm fator de risco.

EXAMES ULTRASSONOGRÁFICOS BÁSICOS

Primeiro exame

A ser realizado por volta de 8 semanas (ressalta-se que esse exame deve ser feito mais precocemente em caso de antecedente de gestação ectópica, com o intuito de se confirmar gestação tópica).

Ultrassonografia obstétrica

Objetivos:

- Para datação da gestação: o erro do método para esse objetivo é o menor de todo o período gestacional (em torno de 5 dias) e tem importância até mesmo para gestantes que têm data da última menstruação confiável, pois em cerca de 15% destas a avaliação do recém-nascido revela diferenças significativas.

- Diagnóstico de eventual gestação múltipla e determinação de corionicidade, cuja maior acurácia ocorre no exame entre 6 e 9 semanas (época em que se visibiliza nas gestações monocoriônicas somente um saco gestacional e, nas dicoriônicas, um septo espesso entre os sacos gestacionais).

Segundo exame

A ser realizado entre 11 semanas + 3 dias e 13 semanas + 6 dias (comprimento crânio-nádegas entre 45 e 84 mm).

Ultrassonografia morfológica fetal do 1º trimestre

Objetivos:

- Ainda datação da gestação, pois a mesma é precisa nesta época (erro em torno de 7 dias).
- Análise da anatomia fetal, para diagnosticar/descartar determinadas malformações.
- Rastreamento de anomalias cromossômicas no primeiro trimestre (medida da translucência nucal, avaliação de outros parâmetros, cálculo de probabilidade de cromossomopatias).
- Rastreamento bioquímico ampliado de primeiro trimestre – dosagem de fração livre de beta-hCG sérica (beta-hCG *free*), da proteína A plasmática associada à gestação (PAPP-A) e de fator de crescimento placentário (PLGF), e aferição da pressão arterial materna.
- Associa-se à ultrassonografia morfológica, possibilitando o cálculo de nova probabilidade de cromossomopatias com maior sensibilidade, além do cálculo de risco de ocorrência de pré-eclâmpsia e de restrição de crescimento fetal.

Terceiro exame

A ser realizado entre 20 e 24 semanas.

Ultrassonografia morfológica fetal do 2º trimestre

Objetivos:

- Análise mais detalhada da anatomia fetal, diagnosticando/descartando malformações.
- Busca de sinais indiretos de anomalias cromossômicas.

Quarto exame

A ser realizado entre 34 e 37 semanas.

Ultrassonografia obstétrica

Objetivos:

- Avaliar crescimento fetal.
- Diagnosticar eventuais malformações de manifestação tardia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. Diabetes Care. 2010;33(Suppl.1):S11-61.
2. Callen PW. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. Philadelphia: WB Saunders; 2007.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual técnico de pré-natal e puerpério. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
4. Okumura M, Zugaib M. Ultrassonografia em obstetrícia. São Paulo; 2002.
5. Zugaib M. Obstetrícia, 2.ed. Barueri: Manole; 2011.

32 GENÉTICA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Flavia Balbo Piazzon

O avanço da análise de alta resolução do genoma transformou a genética médica em uma especialidade moderna e indispensável, que evoluiu da clínica observacional para uma interface clínico-laboratorial sofisticada, capaz de realizar diagnósticos raros, proporcionar aconselhamentos acurados e possibilitar tratamentos personalizados.

Este capítulo tem como objetivo ilustrar como diferentes testes genéticos podem auxiliar na prática clínica da ginecologia e obstetrícia, além de enfatizar a importância do uso correto e da interpretação apropriada dos testes genéticos para uma medicina de qualidade.

Para facilitar a compreensão, segue uma breve definição das técnicas citadas ao longo deste capítulo.

TÉCNICAS CITOGENÔMICAS UTILIZADAS PARA O DIAGNÓSTICO

MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*)

A técnica de MLPA (do inglês *multiplex ligation-dependent probe amplification*) é uma ferramenta de biologia molecular que combina uma fase de hibridação, em que se utilizam sondas (pequenas sequências de DNA) específicas para as regiões de interesse no DNA, com uma reação de PCR (reação em cadeia da polimerase) para amplificação das sequências de interesse. Por meio dessa abordagem, é possível amplificar aproximadamente 45 sequências de DNA em uma única reação. Essa técnica é utilizada para a detecção de anormalidades genéticas, como aneuploidias, deleções e duplicações gênicas, rearranjos subteloméricos e o estado da metilação.

Arrays

São plataformas de arranjos genômicos que podem conter de milhares a milhões de sondas, dependendo da resolução, e são importantes ferramentas para uma triagem genômica na detecção de microrrearranjos, comuns nas síndromes de microdeleção/microduplicação ou nos rearranjos cromossômicos complexos, importantes na genética constitucional ou nas alterações genômicas do câncer, como a catástrofe cromossômica (*chromothripsis*). A limitação é não detectar baixas taxas de mosaicismo e alterações equilibradas.

Metodologia baseada em sequenciamento de Sanger

É a técnica mais utilizada para o sequenciamento de DNA, também chamada de metodologia tradicional, que rendeu a Fred Sanger e Walter Gilbert o Prêmio Nobel em 1980. Um fragmento de DNA a ser sequenciado é usado como modelo para a síntese de DNA que se inicia após ligação a uma cadeia curta de oligonucleotídeos (*primers*) e, após a DNA polimerase, segue incorporando nucleotídeos em todo o comprimento da sequência-modelo. Os quatro nucleotídeos (citosina, guanina, adenina e timina) são marcados por fluorescência. Por meio de *softwares* específicos, o dado gerado a partir do sequenciamento é comparado com um banco de dados que possui a sequência correta daquele fragmento (genoma de referência), permitindo avaliar se há diferenças na sequência de bases lida e o que pode corresponder a uma mutação genética.

Metodologia baseada em sequenciamento de segunda geração (NGS)

Utilizando-se o sequenciamento tradicional, decorreram mais de uma década de esforços de pesquisadores em diversos países para sequenciar o genoma humano. Desde o desenvolvimento do NGS, ou sequenciamento de segunda geração, em 2005, o sequenciamento de um

genoma humano inteiro pode ser obtido em poucos dias a um custo muito inferior. Essa metodologia permite a leitura simultânea de milhões de fragmentos, que são alinhados a um genoma de referência e, assim, há a possibilidade de se detectarem deleções e inserções pequenas. Em adição a essa nova abordagem de sequenciamento do genoma humano, essas metodologias permitem outras aplicações, como estudos de expressão gênica em larga escala, fundamentais no entendimento de várias doenças como o câncer.

Sequenciamento de exoma

O sequenciamento do exoma completo (SEC) é a aplicação da tecnologia do sequenciamento de nova geração para determinar as variações de todas as regiões codificantes, em sua maioria, os éxons dos genes conhecidos. O SEC oferece a cobertura de mais de 95% dos éxons, os quais contêm 85% das mutações causadoras de doenças mendelianas e SNP espalhados pelo genoma, relacionados à predisposição a algumas doenças.

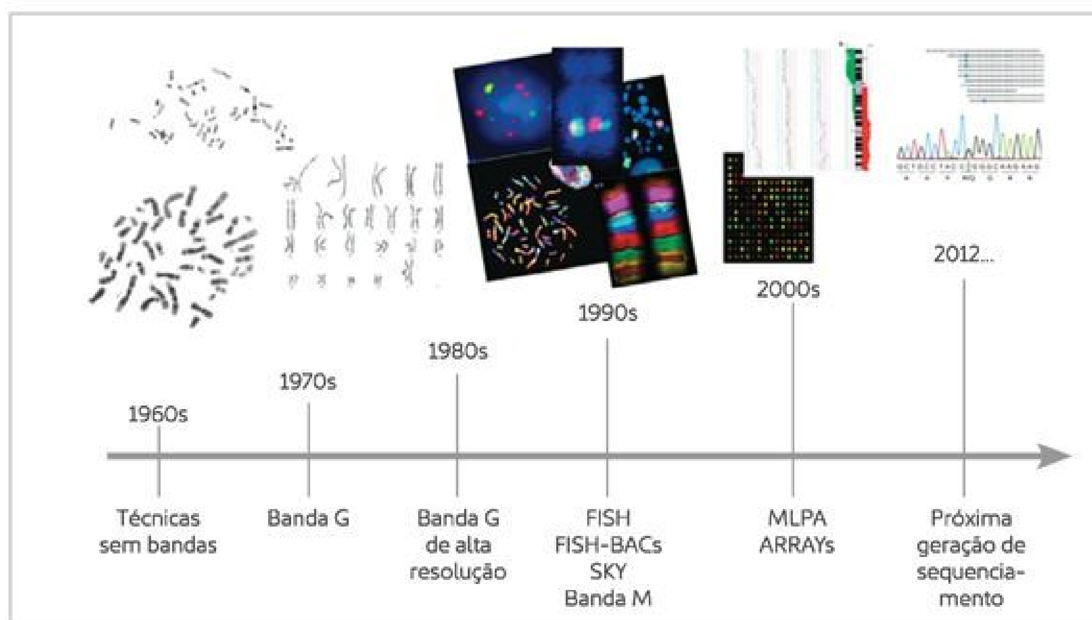


FIGURA 1 A evolução das técnicas citogenômicas. Gentilmente cedida pela Profa. Dra. Leslie Domenici Kulikowski.

SITUAÇÕES EM QUE A GENÉTICA MÉDICA PODE CONTRIBUIR EM GINECOLOGIA

Insuficiência ovariana prematura de causa genética

Gene *FMR1* – mulheres portadoras da pré-mutação

O gene *FMR1* (*fragile X mental retardation 1*) está localizado no cromossomo X, em Xq27.3. A mutação mais comum nesse gene é a hiperexpansão da repetição dos trinucleotídeos CGG localizada na posição 5´UTR do gene. De acordo com o número de repetições CGG, podem ser definidas três classes alélicas: alelos normais (de 6 a 44 CGG repetições), alelos pré-mutados (de 55 a 200 repetições CGG) e mutação completa (> 200 repetições CGG). A mutação completa é responsável pela síndrome do X frágil, causa mais comum de deficiência intelectual herdada.

Os indivíduos que possuem entre 55 e 200 trinucleotídeos são considerados portadores da pré-mutação. Nesses casos, não há deficiência intelectual, mas cerca de 25% das mulheres portadoras apresentam o quadro de falência ovariana precoce, que consiste em menopausa antes dos 40 anos; 30-40% dos homens portadores acima de 50 anos podem evoluir para a síndrome de tremor/ataxia, que se manifesta por tremor do tipo parkinsonismo, marcha atáxica e declínio cognitivo, mais rara nas mulheres, podendo ocorrer em 5-10% das portadoras acima de 50 anos. Portanto, a análise do gene *FMR1* por PCR (reação em cadeia da polimerase) é capaz de identificar o número de repetições CGG e é indicada para a investigação de mulheres em falência ovariana precoce com ou sem história de deficiência intelectual na família.

Infertilidade

Aneuploidias

Pacientes com infertilidade podem apresentar cariótipo com aneuploidias em todas as células ou em mosaico. Os cariótipos mais comumente encontrados são 47,XXY (responsável pela síndrome de Klinefelter) e 45,X (responsável pela síndrome de Turner), muitas vezes em mosaico.

O cariótipo com bandas G de sangue periférico ainda é uma boa ferramenta para a análise de causas genéticas de infertilidade.

Translocação equilibrada em um dos cônjuges (robertsoniana e recíproca)

O cariótipo com bandas G de sangue periférico ainda é uma boa ferramenta para a análise de causas genéticas de infertilidade.

A análise por *array (CGH ou SNP-array)* não é informativa nesse caso por não detectar alterações equilibradas como as translocações descritas, além de encontrar alterações no número de cópias gênicas de significado clínico incerto (VOUS) que não podem ser atribuídas a quadros inférteis e muitas vezes tem sua classificação dificultada pela ausência de outros membros da família para investigação.

Investigação de mutações dos genes *MTHFR*, fator V de Leiden, protrombina, realizada por meio de PCR convencional ou PCR em tempo real nos casos de abortos de repetição tem valor discutível.

Malformações do aparelho reprodutivo (útero ausente ou infantil, gônadas displásicas, vagina em fundo cego)

O cariótipo com bandas G de sangue periférico pode ajudar a identificar as aneuploidias dos cromossomos sexuais (monossomia X, trissomia X etc.).

Sequenciamento completo por Sanger para casos de síndromes gênicas como a insensibilidade androgênica, gene *AR* (paciente com caracteres secundários femininos e cariótipo 46,XY).

Síndrome hereditária dos cânceres de mama e ovário

Em casos de agrupamento familial de câncer, é sempre interessante recomendar uma consulta com médico geneticista para anamnese detalhada e heredograma com quatro gerações.

Segundo os critérios da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), deve-se solicitar o sequenciamento completo por Sanger dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, mais análise de rearranjos nesses genes por PCR quantitativo ou éxon-*array* nas situações a seguir:

- Indivíduo de família com mutação deletéria conhecida em *BRCA1/2*.
- Câncer de mama antes dos 45 anos.
- Câncer de mama em qualquer idade se pelo menos:
  - Um parente de 1º/2º grau com câncer de mama antes dos 50 anos.
  - Um parente de 1º/2º grau com câncer de ovário em qualquer idade.
  - Parentes de 1º/2º grau com câncer de mama em qualquer idade.
  - Parentes de 1º/2º grau com câncer de pâncreas em qualquer idade.
  - Dois parentes de 1º/2º grau com câncer de próstata agressivo em qualquer idade.
- Mais de um câncer de mama, sendo o primeiro antes dos 50 (mesma mama ou contralateral).
- Câncer de mama triplo negativo antes dos 60 anos.
- Câncer de mama em homens.
- Câncer de mama em judeus Ashkenazi ou etnias prevalentes (testar mutações fundadoras).
- Câncer de ovário em qualquer idade (inclui peritônio primário e tuba uterina).
- Câncer de próstata agressivo ou pâncreas em qualquer idade se pelo menos:
  - Parentes de 1º/2º grau com câncer de mama em qualquer idade.
  - Parentes de 1º/2º grau com câncer de ovário em qualquer idade.
  - Dois parentes de 1°/2° grau com câncer de pâncreas em qualquer idade.
  - Dois parentes de 1º/2º grau com câncer de próstata agressivo em qualquer idade.

- Em pessoas não afetadas (sem câncer) discutir as limitações*:
  - Parente de 1º ou 2º grau preenchendo qualquer dos critérios acima.
- Parente de 3º grau com câncer de mama e/ou ovário se pelo menos:
  - Parentes de 1º/2º grau com câncer de mama (um antes dos 50 anos).
  - Parentes de 1º/2º grau com câncer de ovário em qualquer idade.

SITUAÇÕES EM QUE A GENÉTICA MÉDICA PODE CONTRIBUIR EM OBSTETRÍCIA

Com o advento das técnicas de análise citogenômica, a genética moderna tem à sua disposição boas possibilidades para identificar portadores de microrrearranjos cromossômicos. O desenvolvimento de plataformas cada vez mais robustas, com maior resolução, já possibilita a detecção de aproximadamente 99% das anormalidades cromossômicas desbalanceadas em um único experimento, como ilustrado na Tabela 1.

TABELA 1 Frequência de detecção de anormalidades cromossômicas entre os diferentes testes de triagem

Testes de triagem genômica quantitativa	Detecção de anormalidades cromossômicas
Cariotipagem	3-15%
MLPA	55-72,5%
Arrays	~ 99%

Casal com história de consanguinidade

Recomenda-se consulta de aconselhamento genético para casais com história de consanguinidade até quarto grau para construção de

* Limitações: testar paciente sem câncer só se não existir afetado por câncer vivo, mas ainda assim, quando negativo, só é informativo para a pessoa testada e não afasta HBOC na família.

heredograma detalhado e identificação de possíveis doenças genéticas recessivas na família.

Casal de primos em primeiro grau sem história pregressa de doenças genéticas na família tem seis vezes mais chance de prole com doenças recessivas, deficiência intelectual ou desordem do espectro autista. Esse risco pode subir para 25% quando há outros filhos afetados por doenças recessivas.

Recomenda-se a triagem neonatal ampliada por espectrometria de massas em tandem (detecção de 48 doenças) para todos os filhos de casal consanguíneo em qualquer grau.

Casal com abortamento recorrente

Recomenda-se em primeiro lugar o estudo do material de abortamento por *array*, na tentativa de encontrar a causa genética, principalmente dos abortamentos de primeiro trimestre. O *array* vai permitir a investigação de alterações envolvendo cromossomos inteiros, além de microdeleções/microduplicações.

A técnica de cariótipo com bandas G também pode contribuir, no entanto, pode ocorrer ausência de crescimento celular em casos de abortamento retido, o que impossibilita essa análise. Além disso, há possibilidade de crescimento preferencial de células maternas, o que pode resultar num diagnóstico errôneo.

Caso não exista possibilidade de análise do material fresco, nem de fragmento de placenta emblocado, dirige-se o estudo para o casal, mas com chance reduzida de esclarecimento do caso.

Para o casal: cariótipo com bandas G de sangue periférico com o objetivo de identificar translocações equilibradas. O *array* não se aplica para a análise do casal, como já discutido nos casos de infertilidade.

Diagnóstico pré-natal

De acordo com as diretrizes da Società Italiana di Genetica Umana, de novembro de 2011, o cariótipo de vilosidades coriônicas, líquido

amniótico e sangue de cordão umbilical ainda devem ser os testes de primeira linha para o diagnóstico pré-natal de aberrações cromossômicas. O *array* (Quadro 1) e o diagnóstico pré-natal não invasivo (NIPT) são considerados metodologias adicionais com papel importante no estabelecimento de diagnósticos específicos.

Diagnóstico pré-natal invasivo

QUADRO 1 Indicações de *array* na medicina fetal
Indicações para investigação fetal por *array**
Múltiplas malformações congênitas (MMC)
Rearranjos de novo aparentemente balanceados ao cariótipo
Presença de cromossomo marcador extranumerário
Risco fetal aumentado para MMC (translucência nucal aumentada + testes de triagem no soro materno alterados durante o 1º ou 2º trimestre) com cariótipo fetal normal
Malformação maior + dois ou mais sinais menores (p. ex., cisto de plexo coroide, hiperecogenicidade intestinal, pieloectasia renal, artéria umbilical única etc.)
Retardo de crescimento intrauterino com ou sem alteração do volume do líquido amniótico sem alterações morfológicas maiores

*Quando uma variação do número de cópias (CNV) de significado incerto é identificada, é necessário avaliar os genitores para auxiliar na interpretação dos dados e, consequentemente, melhor correlação genótipo-fenótipo.

Diagnóstico pré-natal não invasivo (NIPT)

Novos métodos têm possibilitado a investigação cada vez mais precoce e acurada de anomalias cromossômicas fetais. Trata-se do teste pré-natal não invasivo, sigla NIPT do inglês, realizado com uma amostra simples do sangue da gestante obtida a partir da 10ª semana de gestação e não oferece nenhum risco para o bebê. O teste é baseado na identificação de DNA livre no plasma e não em células fetais. Cerca de 5 a 15% de todo o DNA livre no plasma circulante no primeiro trimestre da gestação é proveniente da placenta e, portanto, em princípio

representativo do feto. O novo método supera amplamente as outras formas de rastreamento. Além da maior taxa de detecção, a possibilidade de um resultado falso-positivo é rara (0,1%). O valor preditivo positivo do teste é muito elevado (>99%) para a síndrome de Down. Esse novo recurso possibilita a identificação das seguintes anomalias cromossômicas:

- Trissomia 21: causada por uma cópia extra do cromossomo 21, conhecida como síndrome de Down, sendo a alteração cromossômica fetal mais comum. Além de deficiência intelectual, pode estar associada a defeitos congênitos do coração, bem como a problemas de audição ou visão.
- Trissomia 18: causada por uma cópia extra do cromossomo 18, também chamada de síndrome de Edwards. Apresenta atraso de desenvolvimento grave e defeitos congênitos do coração, cérebro e outros órgãos.
- Trissomia 13: causada por uma cópia extra do cromossomo 13, também chamada de síndrome de Patau. Apresenta malformações cerebrais e faciais graves, defeitos congênitos do coração, além de dedos extras.
- Monossomia X: causada pela falta de um cromossomo X, também chamada de síndrome de Turner ou 45,X. Pode apresentar defeitos cardíacos, malformação do aparelho reprodutivo e dificuldades de aprendizagem.
- Triploidia: causada por um conjunto extra de 23 cromossomos (total de 69); está associada a defeitos congênitos graves.
- Síndrome de Klinefelter: causada por uma cópia extra do cromossomo X. É também conhecida como 47,XXY e afeta fetos do sexo masculino. Em geral, são meninos com dificuldades de aprendizagem, mais altos do que a média e a maioria é infértil.
- Síndrome de triplo X: causada por uma cópia extra do cromossomo X. É também conhecida como 47,XXX e afeta apenas meninas. Em geral, são meninas mais altas que a média e com útero pouco desenvolvido.

- Síndrome do duplo Y: causada por uma cópia extra do cromossomo Y. É também conhecida como 47,XYY e afeta meninos, podendo conferir alta estatura e comportamento agressivo.

O que muda são os fabricantes e as marcas dos testes; de forma geral, eles detectam as mesmas alterações por meio do sequenciamento massivo DNA por NGS, além de possuírem eficácia similar. Atualmente, apenas um dos testes no mercado permite o diagnóstico da triploidia e síndromes conhecidas de microdeleção.

Por ser altamente específico e sensível, ele traz a possibilidade de um diagnóstico precoce mais acurado de anormalidades cromossômicas fetais se comparado ao teste combinado feito entre a 11ª e a 13ª semanas de gestação, que conta com a ultrassonografia com medida da translucência nucal (TN) associada a testes bioquímicos e hormonais. Além disso, não é uma técnica invasiva como a biópsia de vilo corial ou amniocentese.

Por possibilitar um diagnóstico precoce, esse exame permite o alerta dos médicos para a necessidade de monitorização cuidadosa do bebê durante toda a gestação, com um melhor preparo da família e da equipe médica para o parto e para os cuidados com o recém-nascido. Além disso, decisões importantes como via de parto e acompanhamento em UTI neonatal poderão ser tomadas com o tempo necessário, caso existam malformações congênitas de risco de vida para o bebê.

Se o teste constatar alto risco para determinada alteração cromossômica, sendo um teste de triagem, é necessário realizar a biópsia de vilo corial (entre 11 e 14 semanas) ou a amniocentese (a partir de 15 semanas), para a confirmação do resultado e estabelecimento do risco de recorrência, possibilitando então a conclusão do aconselhamento genético do casal.

No Brasil, o diagnóstico pré-natal das anomalias cromossômicas é acessível a uma pequena parcela da população. O custo financeiro elevado e a escassez de centros especializados com profissionais capacitados para realizar os procedimentos de medicina fetal estão entre as principais razões. A realização de estudos citogenéticos envolvendo material

de perdas gestacionais com a finalidade de realização do aconselhamento genético enfrenta as mesmas dificuldades. Assim sendo, a maior parte dos portadores de malformações congênitas e anormalidades genômicas só são definitivamente diagnosticados após o nascimento.

QUADRO 2 Guia prático de solicitação de testes citogenômicos

Técnica de análise citogenômica	Indicações clínicas
Cariótipo clássico	Alterações fenotípicas sugestivas de aneuploidias e de alterações estruturais maiores que 5 a 10 Mb Alterações estruturais equilibradas
FISH (*fluourescence in situ hybridization*)	Investigação de anormalidades cromossômicas com hipótese diagnóstica precisa Investigação de alterações cromossômicas no diagnóstico pré-natal ou pós-natal em situações que exijam intervenção médica imediata – resultado rápido Definição de pontos de quebra em rearranjos cromossômicos Confirmar alterações detectadas pela técnica de MLPA Investigação de alterações genômicas para síndromes de microdeleções Investigação de rearranjos cromossômicos estruturais
Array	Alterações fenotípicas com cariótipo clássico normal sem quadro clínico sugestivo para aplicação das técnicas de FISH e MLPA Rearranjos genômicos complexos Suspeita de *Chromothripsis* (catástrofe cromossômica) Resultados de MLPA e FISH normais com alterações clínicas sugestivas de desequilíbrios genômicos As alterações encontradas no *array* devem ser confirmadas por FISH, melhor para o estudo dos pais e para definir o aconselhamento

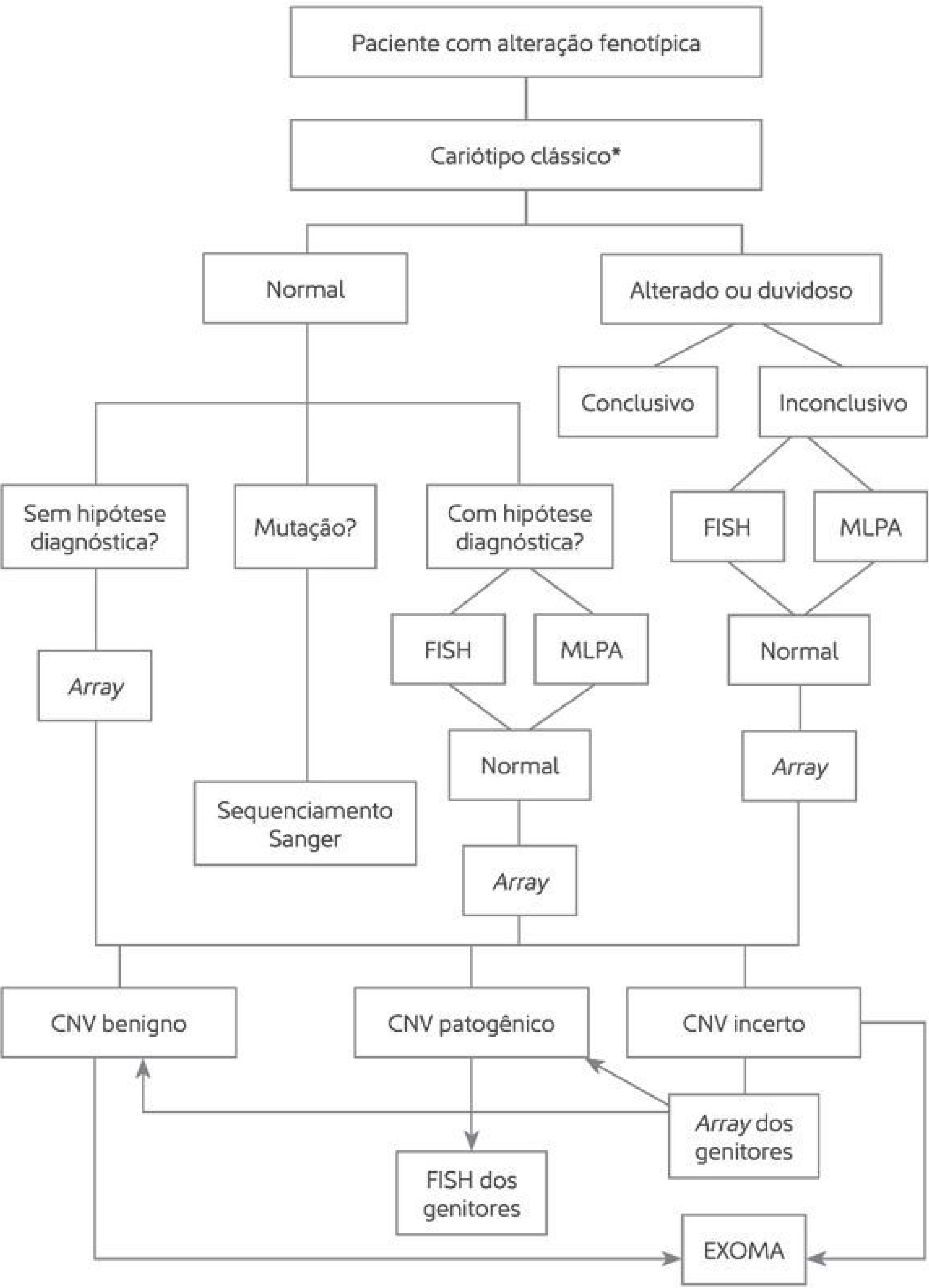


FIGURA 2 Diretrizes para o atendimento clínico. *Carótido molecular (*array*) em caso de disponibilidade

DESAFIOS E LIMITAÇÕES NA INTERPRETAÇÃO DOS TESTES GENÉTICOS

Com o avanço das técnicas citogenômicas, sabe-se que o rendimento dos testes genéticos pode aumentar o potencial diagnóstico em 25 a 80%. No entanto, os métodos não são 100% sensíveis para identificar mutações, portanto, um teste genético negativo pode não excluir determinada doença, principalmente se o quadro clínico for típico.

Outro fato importante é que certas sequências variantes podem não ser claras, como as causadoras do quadro do paciente. Elas são as conhecidas variantes de significado clínico incerto (do inglês, sigla VOUS), cuja classificação não permite distinguir um polimorfismo raro de uma mutação patogênica. A experiência na análise genômica em centros acadêmicos e privados tem gerado conhecimento de que a maioria das mutações é "privada", ou seja, cada família apresenta a sua mutação de sentido trocado (*missense*) com impacto funcional e consequência fisiopatológica incerta.

Somente uma pequena parcela das VOUS é investigada com testes funcionais na tentativa de elucidar a contribuição biológica plausível na patogênese. Ainda assim, poucas mutações são estudadas em modelo animal ou em nível celular. Métodos computacionais estão sendo desenvolvidos para ajudar na análise de predição das consequências funcionais da variante, mas muitas vezes mostra-se insuficiente.

CONCLUSÃO E DIREÇÕES FUTURAS

Com a diminuição do custo dessas tecnologias, espera-se que esses exames sejam mais acessíveis aos pacientes. Dessa forma, a discussão de novas diretrizes clínicas e laboratoriais, bem como a adoção do diagnóstico citogenômico para o atendimento adequado desses pacientes, é um caminho irreversível para a medicina e apenas a educação cuidadosa de médicos e pacientes pode tornar isso possível. A dificuldade da análise inequívoca dos resultados dos testes apresentados evidencia a necessidade imediata de a ginecologia e a obstetrícia assimilarem e

incorporarem novos conhecimentos à sua prática, estreitando a relação com a genética médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. J Am Coll Cardiol. 2013;62(3):169-80.
2. Christofolini DM. Aspectos diagnósticos pré-natal utilizando técnicas de MLPA e *array* genômico. In: Kulikowski LD (org.). Citogenômica aplicada à prática médica. São Paulo: Atheneu; 2013. p.71-5.
3. Lipay MVN. Técnicas citogenômicas e câncer: perspectivas. In: Kulikowski LD (org.). Citogenômica aplicada à prática médica. São Paulo: Atheneu; 2013 p.77-98.
4. Nussbaum RL. Thompson & Thompson genetics in medicine. 7ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
5. Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. J Hum Genet. 2014;59:5-15.
6. Willemsen R, Levenga J, Oostra BA. CGG repeat in the FMR1 gene: size matters. Clin Genet. 2011;80(3):214-25.
7. National Comprehensive Cancer Networlk. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version I.2014. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Acesso em 21/7/2014.
8. Shaffer LG; American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. Genet Med. 2005;7(9):650-4.
9. Otto PA. Genética médica. 2.ed. São Paulo: Roca; 2013. p.251-61.
10. Manning M, Hudgins L. Use of array-based technology in the practice of medical genetics. Genet Med. 2007;9(9):650-3.
11. Novelli A, Grati FR, Ballarati L, Bernardini L, Bizzoco D, Camurri L, et al. Microarray application in prenatal diagnosis: a position statement from the cytogenetics working group of the Italian Society of Human Genetics (SIGU), November 2011. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(4):384-8.
12. Rose NC, Eller AG. The impact of noninvasive fetal evaluation: its effect on education, training, and the maintenance of clinical competence in prenatal diagnosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014;26:117-23.
13. Piazzon FB, Dias AT. Diretrizes para aplicação das técnicas citogenômicas na prática médica. In: Kulikowski LD (org.). Citogenômica aplicada à prática médica. São Paulo: Atheneu; 2013. p.99-106.

33 RISCO CARDIOVASCULAR NA MULHER

Paola Emanuela Poggio Smanio

Muitos estudos indicam que o gênero exerce influência importante na fisiopatologia cardiovascular relacionada à doença isquêmica. Tanto esse entendimento como o de quais as diferenças entre os gêneros masculino e feminino são fundamentais para o diagnóstico adequado e a escolha do tratamento correto.

As diferenças associadas ao gênero vão desde tamanho e estrutura vascular, presença de disfunção endotelial, características da placa aterosclerótica, até manifestação dos sintomas. Os achados nos testes diagnósticos também são bastante influenciados pela diferença entre os sexos, o que deve ser levado em consideração na escolha do método e na interpretação adequada dos resultados.

Progresso substancial foi feito na conscientização, no tratamento e na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres, desde que as primeiras recomendações clínicas específicas em relação à prevenção dessas doenças no sexo feminino foram publicadas pela American Heart Association (AHA), em 1999.

Porém, apesar dos avanços feitos, considerável número de desafios permanecem. O mito de que as doenças cardíacas são "doença de homem" foi desmascarado. A mortalidade cardiovascular vem diminuindo bastante, mas a diminuição observada é bem inferior nas mulheres em comparação aos homens.

PAPEL DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES NA MULHER

Os fatores de risco clássicos para aterosclerose coronariana são geralmente divididos em potencialmente modificáveis, como diabetes,

hipertensão, dislipidemia, tabagismo, obesidade, sedentarismo, e aqueles que não são modificáveis, como a idade e os antecedentes familiares. De forma geral, todos exercem influência em ambos os sexos e devem ser investigados.

A idade é um dos fatores de risco mais poderosos para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Observa-se que a prevalência é maior no sexo masculino antes da quinta década, iguala-se na sexta década e, nas décadas subsequentes, a prevalência é maior na mulher.

Os outros fatores de risco tradicionais para aterosclerose (hipertensão, diabetes, síndrome metabólica, obesidade etc.) são mais comuns nas mulheres principalmente após a menopausa e essas condições acabam tendo maior peso nas artérias pequenas femininas. A maior prevalência de hipertensão arterial nas mulheres em relação aos homens pode promover mais casos de acidente vascular cerebral. Mulheres têm maiores níveis de colesterol que homens, principalmente após a quinta década de vida. O aumento dos níveis de triglicérides tem maior impacto na mulher e o sedentarismo, com certeza, é mais frequente na mulher, que tem maior dificuldade de perda de peso. Além disso, as mulheres são mais obesas que os homens e o índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m^2 está associado à maior mortalidade cardiovascular no sexo feminino. Também há diferenças em relação ao tabagismo; mulheres têm maior dificuldade para largar o vício. Na atualidade, há mais mulheres fumantes do que homens. Diabetes é outro fator mais prevalente na mulher. A mulher diabética tem três vezes maior risco de doença isquêmica cardíaca, além disso, a mortalidade cardiovascular é maior em mulheres diabéticas do que em homens diabéticos. Alguns outros marcadores de risco podem melhorar a detecção de doença isquêmica cardíaca na mulher, como por exemplo a proteína C-reativa ultrassensível (PCR us), que é maior em mulheres após a puberdade e sua elevação está associada a maior risco cardiovascular.

Disfunções ovulatórias também podem aumentar o risco cardiovascular de eventos adversos. Amenorreia hipotalâmica funcional pode estar associada à doença isquêmica cardíaca precoce. Síndrome do ovário policístico está fortemente associada à presença de diabetes e síndrome me-

tabólica, que, por sua vez, elevam o risco cardiovascular. A pré-eclâmpsia dobra o risco subsequente de doença isquêmica cardíaca, e a diabetes gestacional também aumenta o risco de insuficiência coronariana. As drogas usadas para o tratamento de câncer de mama levam a melhor sobrevida, porém há um aumento do risco de doença isquêmica cardíaca.

CARACTERÍSTICAS DA MANIFESTAÇÃO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR NA MULHER

A caracterização dos sintomas cardiovasculares na mulher é, por vezes, difícil. O termo angina atípica é descrito para aquela que não compreende os três componentes clássicos da angina, que são: dor ou desconforto retroesternal; provocada pelo esforço ou estresse emocional; melhora com o repouso, com nitroglicerina ou com ambos.

Quando comparadas aos homens, as mulheres costumam apresentar mais sintomas atípicos (dor torácica em repouso, ou dor torácica prolongada que não melhora com o repouso, sudorese, falta de ar, náuseas, dor na mandíbula, cansaço e ausência de dor), além de, com mais frequência, ter mais sintomas desencadeados por estresse mental ou emocional do que por estresse físico.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA CONTEMPORÂNEA DE MULHERES COM SUSPEITA DE SÍNDROMES ISQUÊMICAS CARDÍACAS

Inicialmente, deve-se estratificar o risco de eventos isquêmicos.

As diretrizes de prevenção de doença cardiovascular na mulher, publicadas em 2011 pela American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC), recomendam que após estratificação as mulheres sejam divididas em três categorias: alto risco; em risco; saúde das artérias coronárias ideal (Tabela 1).

Em seguida, devem-se escolher testes funcionais apropriados de acordo com o risco estabelecido de desenvolver a doença. Seria, ainda,

TABELA 1 Classificação de risco de doença arterial coronária na mulher

	Manifestação clínica de DAC
Em alto risco (≥ 1 fator de alto risco)	Manifestação clínica de doença cerebrovascular Manifestação clínica de doença vascular periférica Aneurisma de aorta abdominal Doença renal crônica Diabetes Risco DAC ≥ 10% em 10 anos pelos escores existentes Framingham, Reynolds
Em risco (> 1 fator de risco)	Tabagismo PA >120 x 80 mmHg ou hipertensão em tratamento Colesterol total > 200 mg/dL, HDL-C < 50 mg/dL ou tratamento para dislipidemia Obesidade Dieta inadequada Sedentarismo História familiar de DAC precoce Síndrome metabólica Evidência de aterosclerose subclínica Baixa capacidade funcional Colagenose (lúpus, artrite reumatoide) História de pré-eclâmpsia, diabetes ou hipertensão gestacional
Saúde das coronárias ideal (todos)	Colesterol total < 200 mg/dL sem tratamento PA < 120 x 80 mmHg sem tratamento Glicemia jejum < 100 mg/dL sem tratamento Ausência de tabagismo Dieta saudável

DAC: doença arterial coronária; PA: pressão arterial; HDL-C: colesterol-HDL.

importante que provas que avaliassem a presença de doença coronária não obstrutiva fossem realizadas para que o manejo clínico apropriado fosse escolhido a seguir.

Na atualidade, recomenda-se iniciar estratificação de doença subclínica, na fase assintomática. E, a seguir, a investigação é voltada para a pesquisa de isquemia e não apenas de obstrução coronariana.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE DOENÇA ISQUÊMICA CARDÍACA EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS

Importante abordagem para melhorar a estratificação de risco na fase assintomática é usar testes de imagem não invasivos para detectar a doença subclínica, que inclui a aplicação do índice tornozelo-braquial, a medida da espessura da camada íntima da carótida e a medida do escore de cálcio das artérias coronárias pela tomografia cardíaca (CAC).

Índice tornozelo–braquial

Para as mulheres, um índice tornozelo braquial anormal é ≤ 0,90, aumentando com a idade. Para esse índice, a razão de chance de mortalidade é 2,7% (95%; IC 2,0-3,6) para mulheres e 3,3 (95%; IC 2,7-4,1) para os homens.

Medida da espessura da íntima da carótida

Para a espessura da íntima da carótida, outra medida validada de doença subclínica, sabe-se que quando negativa, está associada com uma mortalidade entre 1 e 3% nas mulheres e entre 11 e 14% nos homens, respectivamente.

Escore de cálcio pela tomografia cardíaca

A medida do escore de cálcio (CAC) nas artérias coronárias também detecta doença subclínica. Por exemplo, qualquer extensão de calcificação coronária (medida pelo escore de Agatston) é associada a maior mortalidade nas mulheres, em comparação com os homens.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DE DOENÇA ISQUÊMICA CARDÍACA EM MULHERES SINTOMÁTICAS

Mulheres consideradas como de baixo risco, ainda na fase pré-menopausa, não diabéticas, mesmo que com sintomas, em geral, não são candidatas a testes diagnósticos ou, no máximo, a um teste ergométrico. A partir da quinta década de vida, quando sintomáticas, as mulheres passam a ser consideradas de baixo a intermediário risco e passam a ser candidatas aos testes de estresse. Mulheres sintomáticas com probabilidade intermediária a alta também devem realizar testes diagnósticos não invasivos com estresse. Porém, diferentemente dos homens, mulheres com sintomas coronarianos têm mais doença coronária não obstrutiva em adição à doença obstrutiva uniarterial comparada aos homens da mesma faixa etária, o que leva a uma menor acurácia diagnóstica além de resultar em maior número de testes falsamente positivos.

Testes de estresse na mulher

As diretrizes da ACC/AHA recomendam o teste ergométrico para as mulheres que têm sintomas, têm risco cardiovascular intermediário, ausência de limitação para realizar exercício e têm eletrocardiograma (ECG) basal interpretável e sem alterações da repolarização ventricular.

Teste ergométrico

Apesar da menor acurácia na mulher, o teste ergométrico tem valor preditivo negativo muito elevado e deve ser, quando possível, o primeiro teste de escolha. Traz informações diagnósticas e prognósticas muito importantes, como capacidade funcional, comportamento da pressão arterial ao esforço, resposta cronotrópica, recuperação da frequência cardíaca após o estresse, informações sobre arritmias esforço-induzidas além da possibilidade de reprodução dos sintomas durante o exame. O teste ergométrico é classe 1, nível de evidência B de recomendação

para mulheres sintomáticas com probabilidade pré-teste intermediária de doença isquêmica cardíaca e capacidade de realizar atividade física adequada e com ECG basal interpretável. Em mulheres com teste ergométrico anormal, incapazes de realizar exercício físico ou com ECG basal não interpretável ou alterado, deve-se iniciar a investigação associando o estresse a métodos de imagem, como o ecocardiograma ou a cintilografia de perfusão miocárdica.

Ecocardiograma de estresse

O ecocardiograma associado a estresse físico ou farmacológico combina a imagem ultrassonográfica cardíaca com o teste de estresse para o diagnóstico de doença isquêmica cardíaca. Permite avaliação de isquemia induzida pelo estresse por meio da análise da contratilidade ventricular. Alterações regionais estresse-induzidas são significativas de isquemia. O método permite, ainda, avaliar outras causas de dor precordial e dispneia, como doenças valvares, pericárdicas, hipertensão pulmonar e dissecção da aorta. Seus valores diagnósticos e prognósticos já estão estabelecidos também no sexo feminino. Comparado aos outros exames não invasivos de imagem, tem como limitação a necessidade de boa janela acústica (o que por vezes é difícil em mulheres obesas ou com mamas muito volumosas), além de ser método bastante dependente da interpretação do observador. Tem como vantagem o fato de não empregar radiação ionizante, o que é particularmente útil para mulheres mais jovens. O ecocardiograma de estresse é classe 1, nível de evidência B, para a identificação de doença isquêmica cardíaca e avaliação prognóstica para mulheres sintomáticas de probabilidade intermediária-alta e com alterações eletrocardiográficas no ECG basal, teste ergométrico não conclusivo ou incapacidade de realizar esforço físico.

Cintilografia de perfusão miocárdica

A cintilografia de perfusão do miocárdio vem ganhando cada vez mais espaço tanto pelo valor diagnóstico quanto prognóstico. Provê in-

formações de forma não invasiva sobre presença, extensão e gravidade da isquemia. Em decorrência da frequente atenuação mamária deve-se, sempre que necessário, realizar imagens com aquisição em diferentes posicionamentos das mamas. Muito importante, ainda, é a análise conjunta dos defeitos da perfusão com as informações funcionais provenientes da técnica, como contratilidade global e regional, espessamento sistólico, queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e presença de dilatação da cavidade ventricular após o estresse. O exemplo a seguir ilustra caso de mulher sem sintomas cardiovasculares, 53 anos, diabética, obesa, hipertensa, tabagista, dislipidêmica, com antecedentes familiares positivos para DAC, que procurou cardiologista para avaliação pré-operatória de cirurgia de prótese de quadril. Observou-se no ECG bloqueio de ramo esquerdo impedindo sua análise para isquemia. Foi submetida à cintilografia miocárdica sob estímulo farmacológico com dipiridamol endovenoso que revelou importante área de hipocaptação na parede anterior do VE sugestiva de isquemia miocárdica. A paciente foi encaminhada para cinecoronariografia, que mostrou estenose significativa na artéria coronária descendente anterior, sendo realizado implante de stent.

Para mulheres sintomáticas com probabilidade intermediária-alta, ECG com alterações do segmento ST, impossibilidade de realizar bom nível de exercício, ou com teste ergométrico prévio com resultado indeterminado ou de intermediário risco, a cintilografia miocárdica é considerada classe 1 de indicação, nível de evidência B.

DIREÇÕES FUTURAS PARA O USO DE IMAGEM NÃO INVASIVA PARA AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR NA MULHER

Com a mudança de foco de apenas identificar lesões obstrutivas significativas nas coronárias para também se detectar disfunções do endotélio coronariano, alterações na reserva e na microvasculatura, técnicas de imagem com tomografia computadorizada cardíaca, a tomografia

por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética cardíaca (CMR) já vêm desempenhando grande papel e, com certeza, terão cada vez mais destaque em futuro breve.

Tomografia por emissão de pósitrons

O uso de PET com rubídio-82 tem vantagens na avaliação de isquemia na mulher, incluindo a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico absoluto global e regional (muito importante para avaliar doença multiarterial), avaliação de doença microvascular, e correção de atenuação ao melhorar a qualidade das imagens, o que adiciona particular vantagem na avaliação de mulheres obesas. Infelizmente, esse método é pouco disponível em nosso meio. Esse método se mostra muito promissor na estratificação de risco e tratamento de mulheres com sintomas que podem ser decorrentes de disfunção endotelial. Assim, como a cintilografia pela técnica de SPECT, a tomografia por emissão de pósitrons para a avaliação da perfusão miocárdica em mulheres sintomáticas com probabilidade intermediária-alta, o ECG com alterações do segmento ST, impossibilidade de realizar bom nível de exercício, ou com teste ergométrico prévio com resultado indeterminado ou de intermediário risco, a tomografia por emissão de pósitrons é considerada classe 1 de indicação, nível de evidência B.

Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) se desenvolveu bastante na década passada e sua aplicação na avaliação de doença isquêmica cardíaca quando associada a estresse (com dobutamina, dipiridamol ou adenosina) vem aumentando. Apesar de seu elevado custo e de sua relativa disponibilidade, tem como grande vantagem a ausência de radiação ionizante. Usando como contraste o gadolínio, pode ser usado com segurança para avaliar a perfusão cardíaca na maioria das mulheres, exceto nos estágios 4 e 5 de doença renal crônica. Por causa de sua elevada resolução espacial, a RMC permite a avaliação da perfusão subendo-

cárdica. Para mulheres sintomáticas com probabilidade intermediária--alta, ECG com alterações do segmento ST, impossibilidade de realizar bom nível de exercício, ou com teste ergométrico prévio com resultado indeterminado ou de intermediário risco, a ressonância magnética cardíaca é considerada classe 2B de indicação, nível de evidência B.

Angiotomografia de artérias coronárias

A angiotomografia de artérias coronárias é uma técnica não invasiva que apresentou grande e rápido desenvolvimento na última década, avaliando a anatomia das artérias coronárias com elevada acurácia diagnóstica para a detecção de DAC obstrutiva. Provê informações de forma não invasiva sobre presença, extensão, gravidade da DAC obstrutiva e não obstrutiva, além de avaliar os componentes da placa aterosclerótica. Oferece informações sobre o escore de cálcio, um marcador direto sobre a aterosclerose subclínica. É considerada metodologia muito importante, principalmente quando há discordância entre os resultados da prova funcional (teste ergométrico, prova farmacológica) e o método de imagem (cintilografia, ecocardiograma). Sua maior limitação é a exposição à radiação ionizante, principalmente para mulheres jovens. Porém, os novos equipamentos e a evolução da técnica minimizaram muito a exposição à radiação. Para mulheres sintomáticas com probabilidade intermediária-alta, ECG com alterações do segmento ST, impossibilidade de realizar bom nível de exercício, ou com teste ergométrico prévio com resultado indeterminado ou de intermediário risco, a angiotomografia de artérias coronárias é considerada classe 2B de indicação, nível de evidência C.

Em resumo, as mulheres são acometidas por doença isquêmica cardíaca em grande número e importante magnitude. A doença cardiovascular é a principal causa de morte na mulher e, como vimos, suas manifestações têm características próprias, seu diagnóstico e seu tratamento devem ter estratégias específicas para o sexo. Estudos adicionais ainda são necessários para um maior entendimento da fisiopatologia

cardiovascular feminina, para que a redução da mortalidade feminina acompanhe a masculina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO 3rd, Gordon D, et al. National Heart Lung Blood Institute (NHLBI) Women's Ischemia Syndrome Evaluation workshop executive summary. Circulation. 2004;109(6):805-7.
2. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. Circulation. 1999;99:2480-4.
3. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1561-75.
4. Nguyen PK, Nag D, Wu JC. Sex differences in the diagnostic evaluation of coronary artery disease. J Nucl Cardiol. 2011;18:144-52.
5. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:1243-62.
6. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz CN, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation. 2014.